

# pest-POSTEN

---

Nr. 3, 2015 - 21. årgang



**MEDLEMSBLAD FOR  
NORSK FORENING FOR INFEKSJONSMEDISIN**



**REDAKSJONEN**

- **Ansvarlig redaktør :**  
**Torgun Wæhre**  
 Infeksjonsmedisinsk avdeling  
 Oslo universitetssykehus Ullevål  
 torgun.waehre@ous-hf.no
- **Medredaktør :**  
**Arne Broch Brantsæter**  
 Infeksjonsmedisinsk avdeling  
 Oslo universitetssykehus Ullevål  
 UXARBR@ous-hf.no
- **Kulturredaktør :**  
**Bjørn Myrvang**  
 Infeksjonsmedisinsk avdeling  
 Oslo universitetssykehus Ullevål  
 UXBJMY@ous-hf.no
- **Redaksjonssekretær :**  
**Jon Birger Haug**  
 Seksjon for smittevern  
 Sykehuset Østfold  
 jobhau57@gmail.com
- **Redaksjonell medarbeider :**  
**Øyunn Holen**  
 Avdeling for infeksjonsovervåking  
 Nasjonalt folkehelseinstitutt  
 oyunn.holen@fhi.no
- **Annonsesjef :**  
**Trond Bruun**  
 Infeksjonsmedisinsk avdeling  
 Haukeland universitetssykehus  
 trond.bruun@helse-bergen.no

EN STOR TAKK GÅR TIL ALLE  
 ANNONSØRER SOM GJØR  
 MEDLEMSBLADET MULIG!

**INNHold**

|   |       |
|---|-------|
| Redaksjonelt                            | s. 4  |
| In Memoriam - Øystein A. Strand         | s. 5  |
| Referat fra NSCMID, Umeå                | s. 7  |
| Fagartikkel: Ebolavaksine på vei?       | s. 14 |
| Et godt sitat?                          | s. 16 |
| Referat fra UEMS-ID, Grenoble           | s. 20 |
| Diktspalten                             | s. 22 |
| Stipendrapport (1): Studiereise USA     | s. 23 |
| Endokardittregister i Nord              | s. 34 |
| Møtekalenderen                          | s. 35 |
| Våre infeksjonsavdelinger               | s. 36 |
| Bokanmeldelse                           | s. 39 |
| Et kongressminne VII                    | s. 40 |
| Veiledning for forfattere og annonsører | s. 43 |

**“pest-POSTEN” utgis fire ganger i året, og distribueres til alle som er medlemmer av NFIM**

**Adresse:** Redaktør Torgun Wæhre  
 Infeksjonsmed. avd. Ullevål  
 torgun.waehre@ous-hf.no

**Telefon:** 02 900 / 412 95 459

**E-post:** pestposten@gmail.com

**Nettsted:** www.pestposten.no

**ISSN: 080 - 2510**

**Forsiden: Edward Jenner**  
 1749 – 1823  
 Britisk lege, ”Koppevaksinens far”.  
 (Serien *Store medisinerne*)

# ***pest-REDAKTØR,*** ***– redaktør-POSTEN***



Høsten er her. Selv om jeg som de fleste, dyrker sommeren og alt det den kan gi av, aktivitetsmuligheter, lys og sol, husker jeg fortsatt hvordan det var som barn, ungdom ja langt opp i studietiden: Jeg elsket høsten. Høsten betydde forventninger om ny kunnskap, nye venner. Høsten var full av arbeidsglede. Nye lærebøker. Penal med blyant og viskelær, etterhvert kulepenn da vi fikk lov å bruke dem. Spiralhefter med blanke ark og perforering på siden: Klare til å fylles med ny kunnskap.

Kanskje var det lengselen etter en slik forventningsfull skaperglede som fikk meg til å si ja til å være redaktør i *pest-POSTEN*. Muligheten til å sitte med tomt spiralhefte og fylle det med innhold.

Angsten kom selvsagt raskt krypende.

For hva vet jeg egentlig om redaktørvirksomhet? Og tror noen at jeg kan fylle skoene eller hoppe etter de to foregående redaktørbautae Oddbjørn Brubakk og Arild Mæland? Begge har sittet i 10 år og således utgjort det samlede redaktørkorps i *pest-POSTEN*s 20-års historie.

Heldigvis er flere bautae fortsatt med i redaksjonen, og de har lovet å holde ut ennå litt til. Slik kan nykommere i redaksjonen; undertegnede og Øyunn Holen fra Folkehelseinstituttet, lene oss på erfarne "avisfolk" som Trond Bruun, Jon Birger Haug og Bjørn Myrvang.

Så hva tenker den "fornyede" og noe mer feminiserte redaksjonen om fremtiden for *pest-POSTEN*? Skal vi holde oss til "det gamle og velprøvde". Eller skal vi prøve nye spalter og type innlegg?

Svaret blir: Ja takk, begge deler. En av ambi-

sjonene er å høyne nivået på den faglige delen av bladet en liten smule. Som tidligere redaktør påpekte i *pest-POSTEN* 1/2015 ønsker bladet seg at leserne sender inn bidrag. Siden infeksjonsforeningens medlemmer og *pest-POSTEN*s lesere tilsynelatende er en beskjeden gjeng, er det mulig vi må drive oppsøkende eller pådyttende virksomhet. Bli ikke overrasket om det kommer en forespørsel til nettopp deg om å skrive et innlegg om "en sykdom eller et tema du er glad i" eller "en interessant og/eller viktig artikkel du har lest". Vi håper du ikke sier nei når den forespørselen kommer din vei. *pest-POSTEN*s innhold avhenger også av deg! Et første bidrag i denne forhåpentlige rekken av faglige innhold kommer fra redaksjonens Øyunn Holen og dreier seg om ny Ebolavaksine. Fjorårets epidemi i Vest-Afrika satte fart i forsøkene med å fremstille en vaksine mot den fryktede virussykdommen. En studie med ringvaksinasjon av kontakter til de smittede med den virusbaserte vaksinen rVSV-ZEBOV har gitt svært lovende resultater.

I vår travle, googlende tilværelse trenger vi noe som minner oss om de mer langsomme og ikke umiddelbart digitalt søkbare verdier. Derfor er vi glade for at Kulturredaktøren har sagt ja til å fortsette med sin diktpalte og andre bidrag. Å lese god poesi er noe de fleste burde unne seg i en daglig dose; det tar nesten ikke tid og kan gi et løft når hverdagen synes grå.

Til slutt – ikke glem å nyte høsten høstens gleder; fargene, den ferske maten og mere til. Og hva med å plukke fram skriveredskapene – gjerne spiralblokka og blyanten – og sende et innlegg til *pest-POSTEN*?

- Torgun Wæhre

## In memoriam

**Øystein Anders Strand***(1953 - 2015)*

Vår gode venn og kollega Øystein Anders Strand døde 10. august 2015, knapt 62 år gammel.

Øystein ble født og vokste opp i Bergen, hvor han også fikk sin skolegang og ble cand.med i 1979. Han gjennomførte etter hvert sin spesialistutdanning i indremedisin og infeksjons-sykdommer, og han gjorde det tidlig klart at infeksjonssykdommer og tropemedisin skulle bli hans spesialfelt. For å supplere utdanningen han kunne få her til lands, reiste han ut og hadde gjennom årene kurs-, studie- og arbeidsopphold i USA,

Peru, Tanzania, Thailand og India. Utenlandsoppholdene økte hans interesse for helseproblemer i u-land, samtidig som han fikk impulser, kunnskap og erfaring som var til nytte i overlegestillinger i Norge, hvor han særlig gjorde en langvarig innsats ved Akershus universitetssykehus.

Øystein var engasjert og grundig i alt han foretok seg, han var en ekte entusiast. Som kliniker var han svært opptatt av at pasientene skulle bli utredet og behandlet best mulig, og han fulgte opp sine pasienter på en imponerende måte. Han var særlig opptatt av den alvorlig syke pasient, og det var ikke overraskende at han valgte å bidra til klargjøring av patogenesen ved sepsis og septisk sjokk da han skulle gjennomføre sitt dr.gradsarbeid.

Mange leger vil huske Øystein som underviser for medisinske studenter i infeksjons-sykdommer både ved Ullevål sykehus og på Ahus. Hans undervisning var grundig foreberedt, og han øste av sine kunnskaper på sin pedagogiske og engasjerende måte. Og han var elsket av studentene. Også i legers videre- og etterutdanning gjorde Øystein en viktig innsats. Han holdt mange forelesninger, særlig på kurs i tropesykdommer og i parasittologi, og var også en engasjert kursleder inntil han ble syk. For det lille tropemedisinmiljøet vi har i Norge, er det et stort tap at Øystein ikke lenger er med.

Øystein tok sin legegjerning alvorlig, og han framsa sine meninger med engasjement og overbevisning. Men han hadde også brede interesser utenom sitt arbeidsfelt, og han var f. eks villig med på diskusjoner om litteratur og om filosofiske så vel som politiske emner. I mangt han gjorde og sa, levde han etter Bjørnsons ord ”fred er ei det beste, men at man noget vil”. Det vil vi huske ham for, samtidig vi husker ham som en raus og gavmild venn, som ikke var redd for å gi uttrykk for følelser.

De siste årene ble vanskelig for Øystein og for dem som stod ham nær. Det var vondt å følge hvordan sykdommen forandret ham. Men for oss og mange andre vil det være den varme og sjarmerende, den alltid engasjerte Øystein som vil sitte i minnet. Vi savner ham, men mest blir han selvsagt savnet av familien, og særlig av barna Anders og Maria, som så alt for tidlig mistet sin kjærlige, omsorgsfulle far.

Bjørn Myrvang  
Torgun Wæhre  
Kjell Block Hellum



Referat fra Årlig møte:

## *Nordic Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

*Umeå, 3. - 6. september 2015*

Av Jon Birger Haug



3-6 September 2015, Väven Umeå, Sweden



*En spurv i tranedans. Denne følelsen streifet meg iblant da jeg sammen med et par andre norske klinikere deltok ved årets NSCMID i idylliske og sommerlige Umeå. Det faglige programmet var imponerende med tallrike parallelle sesjoner og en abstractbok på 200 sider. "However", det var mye "CM" og forholdsvis lite "ID" under årets NSCMID.*

Det positive var at man fikk noen glimt av basalmikrobiologisk forskning på et høyt nivå, og du verden så mange unge og entusiastiske forskere som foreleste. Men det krevde et høyt konsentrasjonsnivå for å følge med i svingene, og i det minste få med seg konklusjonene.... Men rett skal være rett, det var også sesjoner om f.eks. HCV behandling og behandling av *Cl. difficile* infeksjon, og den kliniske relevans ble kommentert i mange av de mer basale foredragene. I tillegg fikk et klinisk ekspertpanel og et interaktivt podium spennende lokale infeksjonskasuistikker å bryne seg på.

Møtet gikk over 3,5 tettpakkede dager og ble holdt i det flotte Väven med sitt "Black Box" auditorium som absolutt svarte til navnet -->

Det var 260 deltakere men bare 14 fra Norge og – ikke overraskende – en overvekt av tromsøværing med genteknologisk spisskompetanse. Flott festmiddag med praktfull underholdning av "Snösvänget" studentorkester: storbandjazz, rock og tysk Schlagerparade. Stilig!

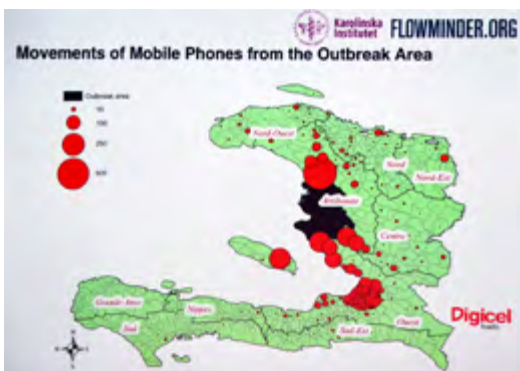
Så til det faglige. Første dag fulgte jeg "minikurset" *Infectious diseases epidemiology - basic concepts*





*and new technologies.* **Anders Wallensten** fra Folkhälsomyndigheten forklarte konseptet hel-genom sekvensering (WGS). For en enkel infeksjonsmedisiner er det i overkant ambisiøst å skulle gjengi detaljer... men i hovedsak dreier det seg om 1) ”*de novo* assembly” som er et puslespill med gener hvor lite er kjent på forhånd, for å oppdage nytt genmateriale eller interessante konsellasjoner av gener. Gensekvenser – ’reads’ – blir her sammenliknet og deretter overlappet for å bygge lengre sekvenser. Og 2) ”reference assembly” innebærer mapping av gensekvenser til kjente genomer og slik at man kan oppdage ’single nucleotide polymorphisms’ (SNPs) for så å ekstrahere disse. WGS metoden blir bedre og bedre, det blir mindre gjetverk og økte mulighet for å påvise nye species, resistensgener og virulensfaktorer – men WGS alene gir ikke alle svar, epidemiologiske data er alltid ’paramount’.

**Linus Bengtsson**, Karolinska Institutet, er en pioner på bruk av telefonnettet i epidemiologi. Under kolerautbruddet etter jordskjelvet på Haiti i 2011 brukte han det lokale mobilnettet for beregne smittepress over tid i ulike områder (se bildet under). To antagelser må til, nemlig at antall smittede per areal er proporsjonalt med antall rapporterte tilfeller, og at identifiserte forflyninger av mobiltelefonkunder er proporsjonal med antall infiserte personer. Se også Bengtsson et al, PLoS Medicin 2011 og [www.flowminder.org](http://www.flowminder.org)



**David Wagner**, Arizona, har lenge analyserer genetisk variasjon hos patogen, vektor og vert for å fremstille fylogenetiske kart til hjelp for å forstå økologi, evolusjon og distribusjon av

infeksjonssykdommer. I dette foredraget var *F. tularensis* det aktuelle agens for å demonstrere bruk av teknikken. *Yersinia pestis* er imidlertid prevalent hos smånagere i arizonaørkenen, og pest har vært hovedfokuset for hans forskning. Han leverte senere i møtet en fremragende historisk oversikt over 3 kjente pestutbrudd. Det første, ”Justinian Plague” fra 6-8 århundre e. Kr. var helt ukjent for undertegnede. David må inviteres som gjesteskribent i *pest-POSTEN*...

Et symposium om *Clostridium difficile* infeksjon (CDI) –sponset av Astellas– ble holdt før offisiell åpning av møtet på dag 2 og **Mark Wilcox** (Leeds) summerte kunnskap om CDI insidens, mortalitet, kostnad og selvsagt behandling. EUCLID-studien (*Davies et al, Lancet 2011*) undersøkte prevalens av CDI i 20 europeiske land og fant en økning fra 6,6 til 7,9 tilfeller per 10 000 pasientdager i sykehus. En studie fra 2008 viste prevalens på bare 4,1. CDI gir økt mortalitet inntil 3-fold og sykehusopphold forlenges (typisk 6-21 dager i snitt). Det ble fokusert på kostnader ved residivinfeksjoner: totalt \$17500 per CDI og \$5000 for hvert recidiv (*Dubberke et al, CID 2012*), bruk av fidaxomycin vs. vankomycin ga begge en kostnad på 14500 i en sammenliknende studie (*Nathwani et al, JAC 2014*). Wilcox var nok den mest kjente av trioen forelesere. **David Jenkins** (Leicester) presenterte en sammenliknende observasjonsstudie av 50 CDI-pasienter hvor høy kostnad for fidaxomycin ble oppveiet ved færre recidiv (4%) enn ved bruk av vankomycin (14%), han fant sågar £400 høyere kostnad per pasient i vanko-gruppen. Tja... **Torbjörn Nórén** fra Ørebro presenterte egen CDI epidemiologi og ønsket velkommen til ”metronidazol country”. Norén la frem et utkast til svenske retningslinjer og viste til ny dokumentasjon for bedret prognose ved tillegg av i.v. metronidazol ved ”ICU-CDI” (*Rokas et al, CID 2015*).

Første offisielle foredrag på dag 2 het ”*CRISP-Cas9: a transformative technology for genome engineering*” fremført av **Emanuelle Charpentier** som deler sin tid mellom Umeå og tyske forskningsmiljøer. En fremstående representant for Umeå-miljøet, med spennende





## Anbefalinger fra Folkehelseinstituttet 2013<sup>1</sup>:

- Pasienter med hiv-infeksjon bør gis PKV13 i kombinasjon med PPV23.
- For optimal immunrespons bør PKV13 gis først, og deretter PPV23 minst 8 uker senere.
- For personer som tidligere har fått PPV23, bør intervallet mellom PPV23 og PKV13 være 3 år eller mer.

PKV13 = 13-valent pneumokokk konjugatvaksine  
PPV23 = 23-valent pneumokokk polysakkaridvaksine

### Refusjon:

Pneumokokkvaksine til personer med hiv-infeksjon kan rekvireres fra Folkehelseinstituttet, og kostnaden dekkes av § 4 i blåreseptforskriften.

**Prevenar 13**<sup>®</sup>  
Konjugert pneumokokk polysakkaridvaksine (13-valent, adsorbent)

Nå også godkjent for forebygging av pneumokokkpneumoni hos voksne!

### Indikasjoner:

- Aktiv immunisering for forebygging av invasiv sykdom, pneumoni og akutt otitis media forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* hos spedbarn, barn og ungdom fra 6 uker til 17 år.
- Aktiv immunisering for forebygging av invasiv sykdom og pneumoni forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* hos voksne  $\geq 18$  år og hos eldre.

### Sikkerhetsinformasjon:

- Prevenar 13 gir ikke 100 % beskyttelse mot serotyper i vaksinen og beskytter heller ikke mot andre serotyper.
- Prevenar 13 er kontraindisert ved overfølsomhet overfor noen av innholdsstoffene eller difteritoksoid. Vaksinasjon skal utsettes ved akutt, alvorlig febersykdom.
- De vanligst rapporterte bivirkninger i kliniske utprøvinger med Prevenar 13 hos voksne  $\geq 18$  år, var rødhet, hevelse, ømhet, hardhet og smerte på injeksjonsstedet, nedsatt bevegelighet av armen, nedsatt appetitt, hodepine, diaré, frysninger, tretthet, utslett, og forverret eller ny ledd- eller muskelsmerter.

### Referanse:

1. Furuseth E, Rønning K, Vestrheim DF, et al. Anbefalinger for bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogrammet i Norge. Rapport 2013:3. Nasjonalt Folkehelseinstitutt.

## C Prevenar 13 «Pfizer»

*Pneumokokkvaksine.*

ATC-nr.: J07A L02

**INJEKSJONSVÆSKE, suspensjon:** 1 dose (0,5 ml) inneh.: Pneumokokkpolysakkarid serotype 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F 2,2 µg og serotype 6B 4,4 µg. Konjugert til CRM197 bærerprotein og adsorbent på aluminiumfosfat, natriumklorid, ravsyre, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

**Indikasjoner:** Aktiv immunisering for forebygging av invasiv sykdom, pneumoni og akutt otitis media forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* hos spedbarn, barn og ungdom fra 6 uker-17 år. Aktiv immunisering for forebygging av invasiv sykdom og pneumoni forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* hos voksne  $\geq 18$  år og hos eldre (se Dosering, Forsiktighetsregler og Egenskaper). Bruk av preparatet bør baseres på offisielle anbefalinger der det er tatt hensyn til risikoen for invasiv sykdom og pneumoni hos de ulike aldersgrupper, underliggende komorbiditeter samt variasjonen av serotype-epidemiologi i ulike geografiske områder.

**Dosering:** Vaksinasjonsprogrammer for Prevenar 13 bør baseres på offisielle anbefalinger. **Spedbarn og barn 6 uker-5 år:** Det anbefales at spedbarn som får en første dose fullfører vaksinasjonsprogrammet med Prevenar 13. **Spedbarn 6 uker-6 måneder: Primærvaksinasjon med 3 doser:** Anbefalt vaksinasjonsprogram består av 4 doser, hver på 0,5 ml. Primærvaksinasjon for spedbarn består av 3 doser, den 1. dosen gis normalt ved 2-måneders alder og med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. 1. dose kan gis allerede ved 6-ukers alder. 4. dose (boosterdose) anbefales mellom 11- og 15-måneders alder. **Primærvaksinasjon med 2 doser:** Alternativt kan en serie med 3 doser, hver på 0,5 ml, gis når Prevenar 13 gis som en del av barnevaksinasjons-programmet for spedbarn. 1. dose kan administreres fra 2-måneders alder, med 2. dose 2 måneder senere. 3. dose (boosterdose) anbefales mellom 11- og 15-måneders alder. **Premature barn (<37-ukers gestasjon):** Den anbefalte immuniseringsserie består av 4 doser, hver på 0,5 ml. Den primære spedbarnsseriesen består av 3 doser, der den 1. dosen gis ved 2-måneders alder og med minst 1 måneds intervall mellom dosene. Den 1. dosen kan gis så tidlig som ved 6-ukers alder. Den 4. dosen (boosterdose) anbefales mellom 11- og 15-måneders alder. **Uvaksinerte ungdommer, barn og spedbarn  $\geq 7$  måneder: Spedbarn 7-11 måneder:** 2 doser, hver på 0,5 ml, med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. En 3. dose er anbefalt i det 2. leveåret. **Barn 12-23 måneder:** 2 doser, hver på 0,5 ml, med et intervall på minst 2 måneder mellom dosene. **Barn og ungdom 2-17 år:** 1 enkeltdose på 0,5 ml. **Vaksinasjonsprogram med Prevenar 13 for spedbarn, barn og ungdom som tidligere er vaksinert med Prevenar (7-valent):** Prevenar 13 inneholder samme 7 serotyper som Prevenar, med samme bærerprotein CRM197. Spedbarn og barn som har startet vaksinasjon med Prevenar kan skifte til Prevenar 13 når som helst i programmet. **Barn 12-59 måneder:** Barn som er fullstendig immunisert med Prevenar (7-valent) bør få 1 dose på 0,5 ml Prevenar 13 for å frembringe immunresponser mot de 6 ekstra serotypene. Dosen bør administreres minst 8 uker etter siste dose med Prevenar (7-valent). **Barn og ungdom 5-17 år:** Kan få 1 enkelt-dose på 0,5 ml med Prevenar 13 hvis de tidligere er vaksinert med 1 eller flere doser med Prevenar. Dosen bør administreres minst 8 uker etter siste dose med Prevenar (7-valent). **Voksne  $\geq 18$  år og hos eldre:** 1 enkelt dose. Ev. behov for revaksinering med en påfølgende dose av Prevenar 13 er ikke fastslått. Dersom bruk av 23-valent pneumokokk-polysakkarid-vaksine anses som hensiktsmessig, bør Prevenar 13 gis først, uavhengig av ev. tidligere pneumokokkvaksinering (se Interaksjoner og Egenskaper). **Spesielle pasientgrupper:** Personer med underliggende tilstander som predisponerer for invasiv pneumokokksykdom (som sigdcellesykdom eller hiv-infeksjon), inkl. personer som tidligere er vaksinert med 1 eller flere doser med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, kan få minst 1 dose Prevenar 13. Hos personer med hematopoetisk stamcelletransplantat (HSCT) består den anbefalte immuniseringsserien av 4 doser Prevenar 13, hver på 0,5 ml. Den primære serien består av 3 doser, der den første dosen gis 3-6 måneder etter HSCT og med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. En 4. dose (boosterdose) anbefales 6 måneder etter den 3. dosen. **Tilberedning/Håndtering:** Et hvitt bunnfall og en klar supernatant kan observeres under lagring. Vaksinen bør ristes godt for å oppnå en homogen hvit suspensjon før luft utdrives fra sprøyten. For administrering bør vaksinen inspiseres visuelt, og den må ikke brukes dersom faste partikler eller misfarging observeres. **Administrering:** Skal gis ved i.m. injeksjon. Anbefalte områder er anterolateralt område på låret (vastus lateralis muskel) hos spedbarn, eller deltoidmuskelen i overarmen hos barn og voksne. Må ikke gis intravaskulært.

**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene eller difteritoksoid. Vaksinasjonen skal utsettes ved akutt, alvorlig febersykdom. Det er ikke nødvendig å utsette vaksinasjon ved mindre infeksjoner, som forkjølelser.

**Forsiktighetsregler:** Egnet medisinsk behandling og overvåkning skal alltid være tilgjengelig i tilfelle det oppstår sjeldne anafylaktiske reaksjoner etter injeksjon av vaksinen. Vaksinen bør ikke gis som i.m. injeksjon til personer med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser som kontraindiserer i.m. injeksjon, men kan gis s.c. hvis potensiell fordel klart opp-veier risikoen. Prevenar 13 beskytter kun mot *Streptococcus pneumoniae*-serotypene i vaksinen, og ikke mot andre mikroorganismer som forårsaker invasiv sykdom, pneumoni eller otitis media. Prevenar 13 beskytter ikke alle vaksinerte individer mot pneumokokksykdom. Personer med svekket immunrespons, uansett om det skyldes immunsupprimerende behandling, en genetisk defekt, hiv-infeksjon eller andre årsaker, kan ha redusert antistoffrespons på aktiv immunisering. Data på sikkerhet og immunogenisitet for Prevenar 13 er tilgjengelig for et begrenset antall personer med sigdcellesykdom, hiv-infeksjon eller med hematopoetisk stamcelletransplantat. Data på sikkerhet og immunogenisitet for Prevenar 13 er ikke tilgjengelig for personer i andre spesifikke immunkompromitterte grupper (f.eks. med malignitet eller nefrotisk syndrom), og vaksinering bør vurderes individuelt. **Spedbarn og barn 6 uker-5 år:** I kliniske studier utviste Prevenar 13 immunrespons mot alle 13 serotypene inkl. i vaksinen. Immunresponsen mot serotype 3 etter booster-dosen viser ingen økning utover nivåene som er sett etter vaksinasjons-serien for spedbarn. Den kliniske relevansen er ukjent. Andelen av funksjonelle antistoff-responderer (OPA-titre  $\geq 1:8$ ) mot serotype 1, 3 og 5 er høy. Geometrisk, gjennomsnittlig OPA-titre er imidlertid lavere enn for hver av de andre vaksineserotypene. Klinisk relevans ukjent. Begrensede data har vist at Prevenar 7-valent (primærvaksinasjon med 3 doser) inducerer en akseptabel immunrespons hos spedbarn med sigdcellesykdom, med en sikkerhetsprofil lik den som er observert i ikke-høyrisikogrupper. Barn  $< 2$  år bør få alderstilpasset Prevenar 13-vaksinasjonsserie. Bruk av pneumokokk-konjugatvaksine erstatter ikke bruk av 23-valente pneumokokk-polysakkaridvaksiner hos barn  $\geq 2$  år med tilstander (f.eks. sigdcellesykdom, aspleni, hiv-infeksjon, kronisk sykdom eller som har redusert immunforvar), som øker risikoen for invasiv sykdom med *Streptococcus pneumoniae*. Når anbefalt, skal barn  $\geq 24$  måneder, som allerede er primet med Prevenar 13, få 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine. Intervallet mellom 13-valent konjugert pneumokokkvaksine (Prevenar 13) og 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine skal være minst 8 uker. Det finnes ikke tilgjengelige data som indikerer hvorvidt administrering av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine til ikke-primede barn eller til barn primet med Prevenar 13, vil kunne medføre hypo-respons ved fremtidige doser av Prevenar 13. Potensiell risiko for apné og behov for respiratorisk overvåkning i 48-72 timer bør vurderes ved primærvaksinasjon av svært premature spedbarn (født  $\leq 28$ . uke i svangerskapet), og

spesielt ved tidligere historie av respiratorisk umodenhet. For-delene med vaksinasjon er høy for denne gruppen spedbarn, og vaksinasjon bør gjennomføres og ikke utsettes. Beskyttelse mot otitis media forventes å være lavere enn mot invasiv sykdom. Otitis media kan forårsakes av mange andre organismer enn pneumokokkserotypene i vaksinen, og total beskyttelse mot otitis media forventes derfor å være lav. Når administrert samtidig med Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), er hyppigheten av febrile reaksjoner lik den man ser når Prevenar (7-valent) administreres samtidig med Infanrix hexa. Det er et økende antall rapporter om kramper (med eller uten feber) og hypotonisk-hyporesponsiv episode (HHE) ved samtidig administrering av Prevenar 13 og Infanrix hexa. Antipyretisk behandling bør initieres iht. lokale behandlingsrutiner for barn med krampesykdom eller med tidligere feberkramper, og for alle barn som får Prevenar 13 samtidig med vaksiner som inneholder helcelle-kikhoste.

**Interaksjoner:** *Spedbarn og barn 6 uker-5 år:* Prevenar 13 kan gis samtidig med følgende vaksineantigener, enten som monovalente eller kombinasjonsvaksiner: Difteri, tetanus, acellular eller helcelle-kikhoste, Haemophilus influenzae type b, inaktivert poliomyelitt, hepatitt B, meningokokk serogruppe C, meslinger, kusma, røde hunder, vannkopper og rotavirus vaksine. Samtidig administrering, eller innenfor vaksinasjonsdagen, av febernedsettende legemidler (ibuprofen og paracetamol) til profylaktisk bruk, kan redusere immunresponsen til Prevenar 13 etter barnevaksinasjonsserien. Respons på booster-dosen administrert ved 12 måneder er upåvirket. Klinisk betydning av dette er ukjent. *Barn, ungdom og voksne 6-49 år:* Informasjon om samtidig bruk av andre vaksiner foreligger ikke. *Voksne  $\geq 50$  år og eldre:* Prevenar 13 kan administreres samtidig med sesongens trivalente, inaktiverede influensavaksine (TIV). Responsen på alle 3 TIV-antigenene er sammenlignbare når TIV blir gitt alene eller samtidig med Prevenar 13. Når Prevenar 13 er gitt samtidig med TIV, er immunresponsene på Prevenar 13 lavere enn når Prevenar 13 er gitt alene. Kliniske betydning av dette er ukjent. Samtidig bruk av andre vaksiner er ikke undersøkt. Forskjellige injiserbare vaksiner skal alltid gis på ulike injeksjonssteder. Samtidig administrering av Prevenar 13 og 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine er ikke studert. I kliniske studier der Prevenar 13 er gitt ett år etter 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, er immunresponsen på alle serotyper lavere enn når Prevenar 13 er gitt til personer som ikke tidligere er immunisert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine. Kliniske betydning av dette er ukjent.

**Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data på bruk hos gravide, bruk av Prevenar 13 bør derfor unngås. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. *Fertilitet:* Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter mht. reproduksjonssuksitet.

**Bivirkninger:** *Spedbarn og barn 6 uker-5 år:* Mulig økt risiko for kramper (med eller uten feber) og HHE ved bruk av Prevenar 13 samtidig med Infanrix hexa sammenliknet med bruk av Prevenar 13 alene. Oftest rapportert er reaksjoner på injeksjonsstedet, feber, irritabilitet, redusert appetitt og økt og/eller redusert søvn. Hos spedbarn vaksinert ved 2-, 3- og 4-månedersalderen, samt ved booster-dosen ved 12- til 15-måneders alder, ble feber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  rapportert med en høyere hyppighet blant spedbarn som fikk Prevenar (7-valent) samtidig med Infanrix hexa enn spedbarn som fikk Infanrix hexa alene. Høyere forekomst av reaksjoner på injeksjonsstedet hos barn  $>12$  måneder, sammenliknet med forekomst hos spedbarn under primærserien med Prevenar 13. *Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ):* Gastrointestinale: Redusert appetitt. Øvrige: Feber, irritabilitet, erytem på injeksjonsstedet, hardhet/hevelse eller smerte/ømhøhet, søvnløshet, urolig søvn. Erytem på injeksjonsstedet eller hardhet/hevelse på 2,5-7 cm (etter booster-dosen og hos eldre barn 2-5 år). *Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ):* Gastrointestinale: Oppkast, diaré. Hud: Utslett. Øvrige: Feber  $>39^{\circ}\text{C}$ , nedsatt bevegelse på injeksjonsstedet (pga. smerte), erytem på injeksjonsstedet eller hardhet/hevelse på 2,5-7 cm (etter spedbarnsserien). *Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ):* Nevrologiske: Kramper (inkl. feberkramper). Hud: Urticaria eller urticarialignende utslett. Øvrige: Erytem på injeksjonsstedet, hardhet/hevelse  $>7$  cm, gråt. *Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ):* Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjon inkl. ansiktsødem, dyspné, bronkospasme. Nevrologiske: Hypotonisk-hyporesponsiv episode. *Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ukjent:* Blod/lymfef: Lymfadenopati lokalisert til området ved injeksjonsstedet. Hud: Erythema multifforme. Immunsystemet: Anafylaktisk/ana-fylaktoid reaksjon, inkl. sjokk, angioødem. Øvrige: På injeksjonsstedet: Urticaria, dermatitt, pruritus. Rødme. **Barn og ungdom 6-17 år:** *Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ):* Gastrointestinale: Nedsatt appetitt. Øvrige: Irritabilitet, erytem på injeksjonsstedet, hardhet/hevelse eller smerte/ømhøhet, søvnløshet, dårlig søvnkvalitet, ømt på injeksjonsstedet (inkl. nedsatt bevegelse). *Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ):* Gastrointestinale: Oppkast, diaré. Hud: Utslett, urticaria eller urticarialignende utslett. Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Feber. **Voksne  $\geq 18$  år og hos eldre:** *Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ):* Gastrointestinale: Diaré, oppkast (18-49 år). Hud: Utslett. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Nedsatt appetitt. Øvrige: Feber (18-29 år), frysninger, fatigue, erytem på injeksjonsstedet, indurasjon/opphovning på injeksjonsstedet, smerte/ømhøhet på injeksjonsstedet (sterk smerte/ømhøhet hos voksne 18-39 år), nedsatt bevegelse på armen (sterkt nedsatt bevegelse hos voksne 18-39 år). *Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ):* Gastrointestinale: Oppkast ( $\geq 50$  år). Øvrige: Feber ( $\geq 30$  år). *Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ):* Gastrointestinale: Kvalme. Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner, deriblant ansiktsødem, dyspné, bronkospasme. Øvrige: Lymfadenopati lokalisert til området rundt injeksjonsstedet. **Spesielle pasient-grupper:** Apné er rapportert hos premature spedbarn (født  $\leq 28$ . uke i svangerskapet). Barn og ungdom med sigdcellesykdom, hiv-infeksjon eller hematopoetisk stamcelletransplantat har lignende hyppighet av bivirkninger, bortsett fra at hodepine, oppkast, diaré, feber, fatigue, artralgi og myalgi er svært vanlig. Voksne med hiv-infeksjon har lignende hyppighet av bivirkninger, bortsett fra at feber og oppkast er svært vanlig og kvalme vanlig. Voksne med hematopoetisk stamcelletransplantat har lignende hyppighet av bivirkninger, bortsett fra at feber og oppkast er svært vanlig. Høyere forekomst av hodepine, frysninger, utslett, nedsatt appetitt, artralgi og myalgi når Prevenar 13 ble administrert samtidig med trivalent, inaktivert influensavaksine (TIV) enn når Prevenar 13 ble gitt alene.

**Egenskaper:** *Klassifisering:* Renset polysakk-antigen, konjugert. Inneholder 13 kapsulære pneumokokk-polysakkarider som alle er konjugert til CRM197 bærerprotein. *Virkningsmekanisme:* Den beskyttende effekten mot pneumokokksykdom antas å skyldes vaksineinduserte antistoffer mot kapsulært polysakkarid. Konjugerte vaksiner antas i tillegg å indusere immunologisk hukommelse.

**Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap ved 2-8°C. Skal ikke fryses. Er stabilt opptil 25°C i 4 dager. Brukes eller kastes ved utgangen av denne perioden.

**Pakninger og priser:** 0,5 ml (ferdigfylt sprøyte u/kanylen) kr 661,30.

**Sist endret:** 14.08.2015  
Priser per august 2015



forskning innen "genetic engineering". CRISP-Cas er et RNA-mediert adaptivt immun system som beskytter bakterier og arkebakterier mot invaderende mobile genetiske elementer (bakteriofager, plasmider). Charpentier har særlig konsentrert seg om *Streptococcus pyogenes*. Systemet kan utnyttes til å utvikle nye genspleisemetoder, som igjen muliggjør terapeutisk "genome editing" og utvikling av nye antiinfektive strategier. Åpenbart høyinteressant etter hvert som antibiotika gradvis svikter oss.

**Judith Breuer** fra London kom med godt nytt om *hurtigdiagnostikk basert på hel-genom sekvensering*. Poenget var nye metoder for anriking med bedre mulighet for agens- og resistenspåvisning direkte fra kliniske materialer. For *M. tuberculosis* kunne hennes gruppe gi svar med resistens ila 5 dager, mot 10-30 dager ved ordinær metode (*Brown et al, JCM 2015*). WGS gir naturligvis mer informasjon enn PCR fordi hele genmaterialet identifiseres, nyttig bl.a. ved nosokomiale utbrudd siden delsekvenser for visse agens kan oppvise for lite variasjon. WGS gir også gode mulighet til å studere evolusjon og multi-gen resistens, og ivaretar de vertsspesifikke særtrekkene ved mikroorganismen. Det som interessant nok gikk igjen i flere foredrag om WGS, var at teknologien ble antydnet å være klar for rutinebruk helt ned på enkeltsykehus-nivå.

**Dan Andersson**, professor ved Uppsala universitet og en "grand old (?) man" på feltet i Sverige, gikk æren av å holde "Honorary Lecture" i år. Foredraget "Evolution of antibiotic resistance" og får høyeste karakter både for stil og innhold – på få linjer er det ikke mulig å få med mer enn konklusjonene: 1) Svært lave og konstante antibiotikakonsentrasjoner (ng-pg/ml) kan trinnvis selektere høygradig resistens, 2) slike nivåer finnes i mange miljøer, og i mennesker og dyr ved hhv. behandling og vekstfremmende tiltak, 3) antibiotikakombinasjoner er additive i sin seleksjonseffekt, og 4) seleksjon som skjer ved subinhibitoriske konsentrasjoner (< MIC) er potensielt mer problematiske enn mutanter som selekteres ved > MIC situasjoner.

**Bjørn Blomberg** (bildet under) var co-chair under sesjonen "*Treatment and prevention of community acquired pneumonia*".

**Pontus Naucler**, Karolinska Institutet adresserte antibiotikabruk ved samfunnservvert pneumoni og leverte god argumentasjon for bruk av smalspektret betalaktam monoterapi kontra betalaktam kombinert med makrolider ved ikke-alvorlig pneumoni. En nederlandsk randomisert studie viste nylig dette, men med et annet preparatvalg det skandinavisk-særegne betalaktam=benzylpenicillin og overførbareheten er derfor begrenset. Naucler hadde imidlertid gjort en multivariat logistisk regresjon av det svenske pneumoniregisteret (ca. 10 000 unike pasienter) og fant at betalaktam alene ikke ga dårligere resultat (30/90 dagers mortalitet, intensivopphold, sykehusdager) enn i kombinasjon med et makrolid. Et hjertesukk: vil norsk personvern noensinne tillate den slags register opprettet? Eller kan problemet være at infeksjonsmedisiner i Norge har så mye mer å gjøre enn 'søta bror', slik at (kjedelig) registervirksomhet må nedprioriteres? Et "håp i hengende snøre" finnes dog på side 34 i nummeret du nå leser...

Øvrige foredrag i denne sesjonen ble for spesielle for denne referent: *S. aureus* toksinmediert kjemotaktisk og cytolytisk respons ved pneumoni, og "metabolomic analysis" av sera hos CAP-pasienter.

Mer praktisk rettet var 3. dags åpningsforedrag om "*GLASS - The WHO global antimicrobial resistance system*" ved **Olle Aspevall** fra Folk-



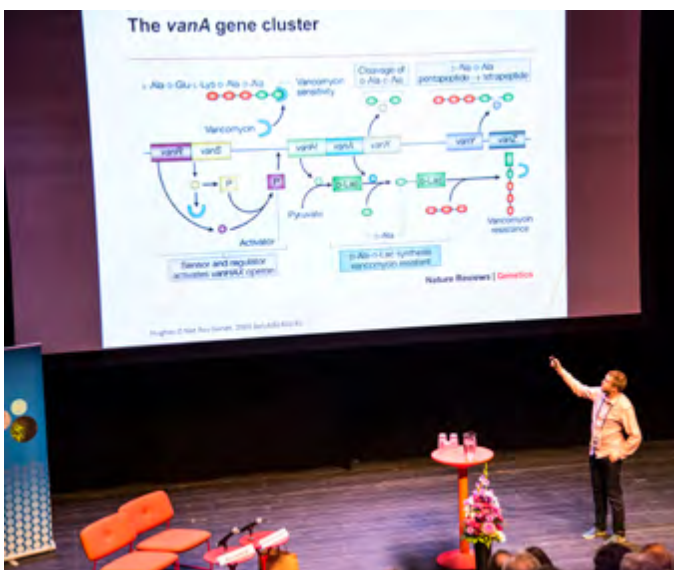


helsemyndigheten. Dette ultranye overvåkningssystemet er del av det globale WHO-initiativet mot resistens og skal koordineres med nasjonale aksjonsplaner. Resistensbestemmelse skal kombineres med et begrenset sett klinisk informasjon. Man starter opp med humane patogener fra kliniske prøver: Blodkultur, urinprøver, fekal-prøver (akutt diare) og uretral/vaginalprøver (gonoré). Systemet skal testes for bruk i 2016.

Siste dag fikk jeg med meg det allerede nevnte fremragende innlegget om "The great plague epidemics" av Arizona-baserte David Wagner (interesserte kan lese Wagner et al, Lancet Inf Dis 2014). Interessant var også et utvalgt poster-abstract av Michael Kemp, Odense universitet, om hel-genom sekvensering av et tidligere PFGE-analysert materiale fra et næringsmiddelrelatert utbrudd av *Listeria monocytogenes* i Danmark i 2009. Kemp mente at WGS både teknologisk og kostnadsmessig kan forsvares brukt i rutinen for oppklaring av nosokomiale utbrudd, i tillegg til å være velegnet for påvisning av resistensgener, virulensmarkører og nye bakteriespecies som årsak til infeksjon.

Av 97 postere på møtet var det seks norske, fem fra Norges arktiske universitet og en fra Levanger. Under vignetten "Invited talks from Young Scientists from the five Nordic countries" (Chair: Arnfinn Sundsfjord) fikk vi de to eneste norske muntlige bidragene i møtet:

**Audun Sivertsen** (bildet øverst) fra Norges Arktiske universitet i Tromsø la frem analyser av et *vanA* cluster i et VRE-utbrudd i Trøndelag. I 49 VRE isolater ble hel-genom analyser utført og alle enterokokkene var klonale og vankomycin-variable, med evne til å erverve fenotypisk resistens kort tid etter eksponering for vankomycin. Resistensmekanismen kunne også identifiseres. Dette betyr at både geno- og fenotypisk resistensbestemmelse er nødvendig dersom behandling med vankomycin skal kunne antas å være effektiv.



### Yngvar Lunde Haaskjold

fra Bergen ( --> ) berettet om "kliniske funn og risikofaktorer for uønsket utfall ved Ebola virus sykdom i Moyamba, Sierra Leone". Det var signifikant korrelasjon med dødlig utfall (18 av 31 pasienter) med kort tid fra symptomdebut til mottak i sykehus og til død. Opiatkrevende smerter ga også en høysignifikant korrelasjon med dødlig utfall.

Tilslutt et bilde fra ekspertpanelet, under, hvor undertegnede, vinner (?) av mynt og kron blant to gjenværende norske klinikere, fikk utfolde seg.

I 2016 arrangeres NSCMID i Rovaniemi, Finland. La oss håpe på litt mer "Infectious Diseases" og langt flere norske infeksjonsmedisinere der!



*pest-POSTENs fagartikkel:*

## **Ebolavaksine på vei?**

**Av Øyunn Holen**

***Den dødelige ebolaepidemien som har herjet i Vest-Afrika siste halvannet år har skapt et akutt behov for en ebolavaksine. Aldri tidligere har man hatt en ebolaepidemi i et så stort omfang, og aldri før har en slik epidemi omfattet storbyer.***



En lovende vaksinekandidat var rVSV-ZEBOV, en virusbasert vaksine som uttrykker et overflate glykoprotein fra Zaire Ebola virus. Den hadde vært gjennom fase 1 og 2 studier, men ikke prøvet ut klinisk (1).

### **Vaksine med god effekt**

Etter kort planlegging, startet man 1. april i år opp en fase 3 klinisk studie i Guinea. Personer i såkalte ringer/ clustre rundt laboratoriebekreftede ebolatilfeller ble inkludert. I én ring inngikk kontakter av de syke og kontakter av disse igjen. Fordelen med slik ringvaksinasjon er at man rekrutterer individer med høyere risiko for å utvikle sykdom enn den generelle befolkningen. Slik studiedesign kan både bidra til å bryte

smitteoverføring i populasjonen og ha bedre styrke i forhold til utprøving av vaksinens effekt.

Ringene/clusterne ble randomisert til vaksinasjon ”tidlig”: umiddelbart etter randomisering eller ”utsatt”: etter 21 dager (inkubasjonstiden). De ble også stratifisert etter lokalisasjon (urban vs. rural) og størrelse på ringene (flere eller færre enn 20 personer). På denne måten fikk man en kontrollgruppe for å teste vaksinens effekt, samtidig som man ivaretok de etiske aspektene ved at alle ble tilbudt vaksine. Studien var åpen - det var ikke mulig å maskere vaksinetidspunktet for deltagerne.

I perioden 1. april – 20. juni 2015 ble 7 651 personer inkludert i studien, i 90 ulike ringer. Alle ikke-gravide over 18 år i hver av ringene ble vaksinerte.



utrydding av kopper på 70-tallet. Innen kliniske studier er ringvaksinasjon nytt.

Resultatene tyder på at ringvaksinasjon med denne vaksinen er effektivt i å stoppe videre spredning av ebola i en befolkning. Resultatene dokumenterer også at ringvaksinasjon er gjennomførbart i en utbruddssituasjon i et fattig land som Guinea. Mye tyder på at vaksinen kan være

Den foreløpige rapporten som ble publisert 31. juli viser at det blant de vaksinerte ikke var nye ebolatilfeller, hverken hos dem som ble vaksinert umiddelbart eller etter 21 dager. Dette indikerer at vaksinen har 100% effekt (efficacy) (CI 95%: 74,7-100%) i å beskytte mot ebolasykdom hos vaksinerte individer.

I ringene som fikk tidlig vaksine så man 8 tilfeller av ebolasykdom oppstått 10 dager eller mer etter vaksinasjon. Alle tilfellene var hos uvaksinerte personer. I ringene som fikk utsatt vaksine hadde man 21 tilfeller av ebolasykdom hos ikke-vaksinerte individer, mens ingen av de vaksinerte ble syke. Dette tyder på at vaksinen kan være effektiv i å stoppe spredning av sykdommen, effectiveness 76,3% (CI 95%: 15,5 – 95,1%). Totalt 15 døde av ebola i studien (1).

Studien er finansiert av WHO med støtte fra Wellcome Trust (UK), Leger Uten Grenser, Utenriksdepartementet i Norge via Forskningsrådet og kanadiske myndigheter.

### ***Ringvaksinasjon kan stoppe spredning***

Studien er også en utprøving av bruk av ringvaksinasjon i klinisk studie (2). Ringvaksinasjon av kontakter av syke er velkjent som intervensjon mot spredning av infeksjonssykdom i områder med vanligvis lav endemisitet og lav immunitet i befolkningen mot sykdommen. Denne metoden ble brukt ved

et avgjørende bidrag i den videre kampen mot ebolasykdom (2).

Studien pågår fortsatt og er utvidet til Sierra Leone, da inkludering i studien er eneste måte å tilby utsatte personer vaksine på (3). Randomiseringen til forsinket vaksinasjon er stoppet da de foreløpige resultatene er så gode at det synes uetisk ikke å gi alle kontakter vaksine straks. Endelige resultater i forhold til trygghet og bivirkninger kommer senere. Så langt er det rapportert om 43 alvorlige hendelser blant 3 512 vaksinerte, hvorav ett febertilfelle vurderes som direkte forårsaket av vaksineringsen. Denne deltageren ble bra uten sekveler (1).

### ***Oppdatert om epidemien***

Per 1. september i år er det registrert totalt 11.305 dødsfall av ebola under denne epidemien. 15.193 er bekreftet smittet, og om man inkluderer sannsynlige og mistenkte tilfeller er tallet på smittede 28 109 (4).

Guinea, Sierra Leone og Liberia som er blant de fattigste landene i verden, hadde hverken utstyr, personell eller infrastruktur til å håndtere en slik epidemi. Det fra før mangelfulle helsevesenet er sterkt svekket og mange har også dødd som følge av mangel på helsetjenester for andre tilstander. Mange helsesentre stengte og folk unngikk å søke helsetjenester i frykt for smitte. Nesten 500 helsearbeidere har dødd av ebola i regionen (5).



Etter Verdensbankens beregninger lever 63,8% av befolkningen i Liberia under fattigdomsgrensen, i Guinea gjør 55,2% av befolkningen det, og i Sierra Leone 52,9%. Verdensbanken har estimert at de tre landene totalt mister 2,2 millioner dollar i tapt økonomisk vekst i 2015 som følge av epidemien (6). Epidemien rammer også økonomien i hele regionen, UNDP estimerer 3,6 millioner dollar i årlige tap i 2014-17 for alle de 15 landene i Vest-Afrika samlet (7).

Heldigvis ser det ut som om epidemien nå er på retur. Den 3. september erklærte WHO Liberia for Ebola-fritt. Det var da 42 dager (2x inkubasjonstiden) siden det siste tilfellet av ebola i Liberia ble utskrevet (3). Men det er grunn til fortsatt nøye overvåkning (4). Den siste uka i august ble det rapportert to nye tilfeller i Conakry, hovedstaden i Guinea, og et tilfelle i Sierra Leone. De siste fire ukene er det rapportert om tre eller færre nye tilfeller pr uke.

### **Referanser:**

1. Henao-Restrepo, A et al: Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomized trial, the Lancet. Published online July 31, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61117-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61117-5)
2. Henao-Restrepo, A et al: The ring vaccination trial: a novel cluster randomized controlled trial design to evaluate vaccine efficacy and effectiveness during outbreaks, with special reference to Ebola, BMJ 2015; 351:h3740. Published 27 July 2015. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3740>
3. WHO: Ebola virus disease outbreak, <http://www.who.int/csr/disease/ebola/en/> (dato, 03.09.15)
4. WHO: Ebola Situation Reports, <http://apps.who.int/ebola/ebola-situation-reports> (dato, 11.09.15)
5. Medecins Sans Frontieres: An Unprecedented Year, Medecins Sans Frontieres' response to the largest ever Ebola outbreak, March 2014-March 2015. <http://www.legerutengrenser.no/sites/default/files/files/Ebola%20Accountability%20Report.pdf>
6. The World Bank: Poverty and Equity Data, Sub-Saharan Region, <http://povertydata.worldbank.org/poverty/region/SSA> (dato, 03.09.15)
7. UNDP: Socio-economic impact of Ebola in West Africa, <http://www.africa.undp.org/content/rba/en/home/library/reports/socio-economic-impact-of-the-ebola-virus-disease-in-west-africa.html> (dato, 03.09.15)

---

## **Et godt sitat?**

Denne gang velger vi Aftenposten som kilde for sitatet. Der skriver professor i statsvitenskap Øyvind Østerud 17. juni år følgende:

### **SØVNGJENGERAKTIGE BLIR DE SAMME FEILENE GJENTATT.**

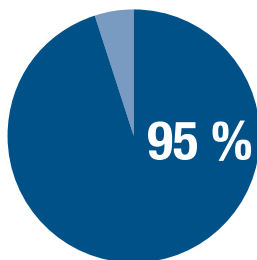
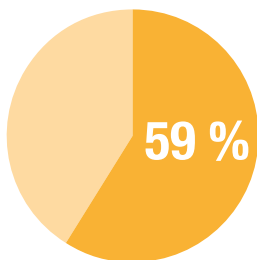
*"Ideologiske forestillinger styrer mange av politikernes prosjekter, upåvirkelig av erfaring og faglig innsikt. - - - En er vrangforestillingen om at store fusjoner, av sykehus og andre institusjoner, gir økt effektivitet, selv om erfaring og studier tyder på det motsatte. Det gir økt byråkrati, mer komplisert samordning, vanskeligere logistikk, større pulverisering av ansvar og store omstillingskostnader".*

**Kommentar:** Ikke har jeg sett noen motinnlegg, men man velger vel å gå i søvne fortsatt.



## KALETRA – effekt som varer over tid<sup>1</sup>

- 7 års oppfølging viser at 95 % av pasienter på Kaletra som fullførte studien, fremdeles har udetekterbar virusmengde\*<sup>1,2</sup>
- Ingen utviklet resistens mot Kaletra over 360 uker<sup>1,2</sup>



■ 59 % Intent-to-treat (n=100)

■ 95 % On-Treatment (n=61)

\*HIV-1 RNA < 50 kopier/ml

De vanligste bivirkningene relatert til behandling med Kaletra i kliniske studier var diaré, kvalme, oppkast, hypertriglyseridemi og hyperkolesterolemi. Diaré, kvalme og oppkast kan forekomme i begynnelsen av behandlingen mens hypertriglyseridemi og hyperkolesterolemi kan forekomme senere. Bivirkninger førte til avbrutt studiedeltagelse for 7 % av forsøkspersonene i fase II-IV.<sup>2</sup>

**MIKSTUR:** 1 ml inneholder: Lopinavir 80 mg, ritonavir 20 mg, etanol (42,4% v/v), fruktose 0,8 g, propylenglykol, glyserol, acesulfamkalium, natriumsulfit (E 331), sitronsyre (E 330), Sukkerholdig. Sukkerspinnsmak.

**TABLETTER, filmdrasjerte 100/25 mg og 200/50 mg:** Hver tablett inneholder: Lopinavir 100 mg resp. 200 mg, ritonavir 25 mg resp. 50 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

**Indikasjoner:** Behandling av hiv-1-infeksjoner i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler hos voksne, ungdommer og barn >2 år.

**Dosering: Voksne og ungdom:** Lopinavir/ritonavir skal anvendes i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Anbefalt dose er 400/100 mg (2 tabletter) à 200/50 mg/5 ml 2 ganger daglig. Ved dosering 1 gang daglig kan dosen gis til voksne som 800/200 mg (4 tabletter) à 200/50 mg). Doseringen 1 gang daglig bør begrenses til voksne pasienter som kun har meget få proteasehemmerrelaterte mutasjoner (dvs. færre enn 3 proteasehemmermutasjoner), og man bør ta høyde for risiko for svakere vedvarende virushemming og høyere risiko for diaré i forhold til anbefalt standarddosering 2 ganger daglig. Mikstur kan gis til behandlingsnaive voksne som 10 ml 1 gang daglig. Mikstur anbefales til pasienter som har problemer med å svelge.

**Barn (>2 år):** Anbefalt dose er 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate 1 2 ganger daglig. Maks. dose er 400/100 mg 2 ganger daglig. Dosen på 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> kan være utilstrekkelig for noen barn når den administreres sammen med nevirapin eller efavirenz. For disse kan det vurderes å øke dosen til 300/75 mg/m<sup>2</sup>. Dersom dosering basert på vekt er å foretrekke, er dosen 10/2,5 mg/kg 2 ganger daglig for pasienter ≥15-40 kg når Kaletra ikke administreres sammen med nevirapin eller efavirenz. Skal ikke administreres 1 gang daglig hos barn. Skal gis med kalibrert doseringspørytte. Mikstur anbefales for mest nøyaktig dosering. Hvis det vurderes som nødvendig å skifte til oral, fast legemiddelform hos barn <40 kg eller med kroppsoverflate 0,5-1,4 m<sup>2</sup>, og som er i stand til å svelge tabletter, kan 100/25 mg tabletter brukes. Voksen dosering av lopinavir/ritonavir 400/100 mg tabletter 2 ganger daglig kan brukes hos barn ≥40 kg eller med kroppsoverflate >1,4 m<sup>2</sup>.

Doseringsveiledning barn for dosen 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> basert på kroppsoverflate:

| Kroppsoverflate (m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup> | Døgndosering mikstur |
|--|----------------------|
| 0,25   | 0,7 ml × 2           |
| 0,4  | 1,2 ml × 2           |
| 0,5  | 1,4 ml × 2           |
| 0,75   | 2,2 ml × 2           |
| 0,8  | 2,3 ml × 2           |
| 1  | 2,9 ml × 2           |
| 1,25   | 3,6 ml × 2           |
| 1,3  | 3,7 ml × 2           |
| 1,4  | 4 ml × 2             |
| 1,5  | 4,3 ml × 2           |
| 1,75   | 5 ml × 2             |

Doseringsveiledning barn basert på kroppsvikt ved bruk av mikstur:

| Kroppsvikt (kg) <sup>2</sup> | Dosering 2 ganger daglig, mikstur (dose i mg/kg) |
|------------------------------|--|
| ≥15-40                       | 10/2,5 mg/kg                                     |

Doseringsveiledning barn 100/25 mg tabletter basert på kroppsoverflate:

| Kroppsoverflate (m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup> | Anbefalt antall 100/25 mg tabletter 2 ganger daglig |
|--|---|
| ≥0,5 til <0,9                                  | 2 tabletter (200/50 mg)                             |
| ≥0,9 til <1,4                                  | 3 tabletter (300/75 mg)                             |
| ≥1,4   | 4 tabletter (400/100 mg)                            |

Doseringsveiledning barn 100/25 mg tabletter basert på kroppsvikt:

| Kroppsvikt (kg) <sup>2</sup> | Anbefalt antall 100/25 mg tabletter 2 ganger daglig |
|------------------------------|---|
| 15-25                        | 2 tabletter (200/50 mg)                             |
| >25-35                       | 3 tabletter (300/75 mg)                             |
| >35                          | 4 tabletter (400/100 mg)                            |

Doseringsveiledning barn 100/25 mg tabletter i kombinasjon med efavirenz eller nevirapin basert på kroppsoverflate:

| Kroppsoverflate (m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup> | Anbefalt antall 100/25 mg tabletter 2 ganger daglig |
|--|---|
| ≥0,5 til <0,8                                  | 2 tabletter (200/50 mg)                             |
| ≥0,8 til <1,2                                  | 3 tabletter (300/75 mg)                             |
| ≥1,2 til <1,4                                  | 4 tabletter (400/100 mg)                            |
| ≥1,4   | 5 tabletter (500/125 mg)                            |

<sup>1</sup> Kroppsoverflate (m<sup>2</sup>) = √(Høyde (cm) × vekt (kg)/3600)

<sup>2</sup> Doseanbefalinger basert på kroppsvikt er basert på begrensede data.

Hvis det passer bedre for pasienten kan lopinavir/ritonavir 200/50 mg tabletter gis alene eller i kombinasjon med lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletter for å oppnå anbefalte doser.

**Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:** Forsiktighet ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. **Nedsatt nyrefunksjon:** Det forventes ikke økte plasmakonsentrasjoner, da renal utskleffelse av lopinavir og ritonavir er ubetydelig. Lopinavir og ritonavir er i høy grad proteinbundet, og det er usannsynlig at det vil forekomme noen vesentlig utskleffelse gjennom hemodialyse eller peritonealdialyse. **Barn <2 år:** Ikke anbefalt pga. utilstrekkelige data om sikkerhet og effekt. **Graviditet og etter fødsel:** Ingen dosejustering nødvendig. Administrering 1 gang daglig anbefales ikke for gravide, pga. mangel på farmakokinetiske og kliniske data.

**Administrering: Mikstur:** Tas sammen med mat. **Tabletter:** Tas med eller uten mat. Skal svelges hele. Må ikke tygges, deles eller knuses.

**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Må ikke gis sammen med legemidler som i høy grad er avhengig av CYP3A for å utskilles og som ved økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilstander. Samtidig bruk med

følgende legemidler er kontraindisert: Alfuzosin pga. risiko for alvorlig hypotensjon, amiodaron pga. økt risiko for arytmier, pimozid pga. økt risiko for alvorlige hematologiske abnormiteter eller andre alvorlige bivirkninger, kvetiapin pga. kan føre til koma, dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin og metylergonovin pga. akutt ergotoksisitet inkl. vasospasmer og iskemi, lovastatin og simvastatin pga. økt risiko for myopati inkl. rabdomyolyse, oral midazolam og triazolam pga. økt risiko for ekstrem sedasjon og respiratorisk depresjon, avanafil, vardenafil, fusidinsyre ved dermatologiske infeksjoner, sildenafil brukt til behandling av lungearteriehypertensjon (PAH) pga. økt potensiale for sildenafilrelaterte bivirkninger inkl. hypotensjon og synkope. Johannessurt (prikperikum) er kontraindisert pga. risiko for reduserte plasmakonsentrasjoner og redusert klinisk effekt av lopinavir/ritonavir. Lopinavir/ritonavir mikstur er kontraindisert til barn under 2 år, gravide, pasienter med nyre- eller leversvikt og pasienter som behandles med disulfiram eller metronidazol pga. potensiell fare for toksisitet av hjelpestoffet propylenglykol.

**Forsiktighetsregler:** Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling reduserer risikoen for sekundær overføring av hiv betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas iht. nasjonale retningslinjer. Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med kronisk hepatitt B og C som behandles med antiretrovirale midler, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Pasienter med kronisk leverdysfunksjon har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser. Sensitivitet av laboratorietester bør utføres før behandlingen settes i gang, og tett overvåking bør utføres under behandlingen. Ved forverret leverfunksjon bør behandlingen avbrytes eller seponeres. Pasienter med hemofili må gjøres oppmerksom på muligheten for økt blødningsstendens. Verdien av triglyserider og kolesterol bør bestemmes før behandlingen settes i gang og deretter med jevne mellomrom i behandlingstiden. Det må utvises spesiell forsiktighet hos pasienter med høye verdier for behandling og som tidligere har hatt lipidubalanse. Lipidubalanse må behandles klinisk. Pancreattitt må vurderes ved kliniske symptomer (kvalme, oppkast, magesmerter) eller ved unormale laboratorieverdier (f.eks. økte serumlipase- eller amylaseverdier) som kan tyde på pankreatitt. Behandling med lopinavir/ritonavir må stoppes dersom diagnosen pankreatitt stilles. Diabetes mellitus, hyperglykemi eller forverring av eksisterende diabetes mellitus er rapportert. Måling av blodglukose bør overveies. Kliniske tegn på lipodystrofi bør vurderes. Inflammatisk reaksjon på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener kan oppstå hos pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Dette kan medføre alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Inflammatisk reaksjon (f.eks. cytomegalovirusretinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og Pneumocystis jirovecii-pneumonier) er sett de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Ethvert symptom på inflammasjon bør evalueres, ev. behandles. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom, tyreotoksikose) er rapportert å forekomme ved immun reaktivering. Tiden til utbrudd er variabel, og utbrudd kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart. Osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienten bør rådes til å kontakte lege ved leddverk og smerte, langdttivhet eller bevegelsesproblemer. Lopinavir/ritonavir har forårsaket beskjeden asymptomatisk forlengelse av PR-intervallet hos noen friske frivillige. Pasienter som tar mikstur, spesielt de som har nyrsvikt eller nedsatt evne til å metabolisere propylenglykol, må kontrolleres med tanke på bivirkninger relatert til propylenglykoltoksisitet (f.eks. krampeanfall, sløvhets, takykardi, hyperosmolaritet, melkesyreacidose, nyretoksisitet, hemolyse). Spesiell forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av legemidler som inducerer QT-forlengelse, f.eks. klorfeniramin, kinidin, erytromycin, klaritromycin. Samtidig bruk av kolkisin, spesielt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, bør unngås. Samtidig bruk av tadalafil (indisert for behandling av lungearteriehypertensjon), fusidinsyre (ved osteoartikulære infeksjoner), salmeterol eller rivaroksaban er ikke anbefalt. Kombinasjon av lopinavir/ritonavir og atorvastatin er ikke anbefalt. Dersom bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig overvåking. Forsiktighet må utvises og mindre doser må vurderes dersom lopinavir/ritonavir brukes samtidig med rosuvastatin. Dersom behandling med HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales pravastatin eller fluvastatin. Særlig forsiktighet må utvises når lopinavir/ritonavir brukes samtidig med sildenafil eller tadalafil (for behandling av erektil dysfunksjon). Samtidig bruk av vardenafil og lopinavir/ritonavir er kontraindisert. Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir med rifampicin anbefales ikke. Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og estrogenbaserte orale antikonseptiva kan gi nedsatte etinylestradiolnivåer, og derfor må alternative eller ytterligere prevensjonsmidler benyttes. Samtidig bruk av flutikason eller andre glukokortikoider, slik som budesonid, anbefales ikke. 1 ml mikstur inneholder 356,3 mg alkohol og 152,7 mg propylenglykol. Ekstra varsomhet bør utvises for nøyaktig beregning av miksturdosen, ved overføring av forskrivnings- og dispenseringsinformasjon samt doseringsinstruksjoner, for å minimalisere risikoen for feilmedisinering og overdosering. Dette er spesielt viktig for spedbarn og små barn. Total mengde alkohol og propylenglykol som gis til barn bør vurderes for å unngå toksisitet. Barn bør monitoreres tett. mkt. toksisitet inkl. hyperosmolaritet med/uten melkesyreacidose, renal toksisitet, CNS-depresjon (inkl. stupor, koma, apné), kramper, hypotoni, hjertearytmi, EKG-forandringer, hemolyse. Livstruende tilfeller av hjertekortikisitet (inkl. komplett AV-blokk, bradykardi, kardiomyopati), melkesyreacidose, akutt nyrsvikt, CNS-depresjon og regulatoriske komplikasjoner med død til følge er rapportert etter markedsføring, hovedsakelig hos premature nyfødte.

**Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om alle interaksjoner, se J05A R10

Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A, kan gi økte plasmakonsentrasjoner av det andre legemidlet og dermed øke eller forlenge dets effekt og bivirkninger. **Nukleoside/nukleotid revers transkriptasehemmere:** Lopinavir/ritonavir inducerer glukuronidering, og har derfor potensiale til å redusere zidovudin- og abakavir-plasmakonsentrasjoner. Tenofovirkonsentrasjonen kan øke med ca. 32%. Høyere tenofovirkonsentrasjoner kan fremkalle tenofovirassosierte bivirkninger, inkl. renale forstyrrelser. **Ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere:** Efavirenz og nevirapin reduserer lopinavirkonsentrasjonen. Dosering av lopinavir/ritonavir bør økes til 500/125 mg 2 ganger daglig ved samtidig bruk av efavirenz eller nevirapin. Lopinavir/ritonavir må ikke administreres 1 gang daglig i kombinasjon med efavirenz eller nevirapin. **HIV CCR5-antagonist (maraviroc):** Doseringen av maraviroc bør reduseres til 150 mg 2 ganger daglig ved samtidig bruk av Kaletra 400/100 mg 2 ganger daglig. **Andre hiv-protasehemmere (fosamprenavir, tipranavir/ritonavir):** Standarddoser av lopinavir/ritonavir reduserer amprenavirkonsentrasjonen. Kombinasjon med fosamprenavir er ikke anbefalt. Lopinavir/ritonavir må ikke administreres 1 gang daglig i kombinasjon med fosamprenavir. Kombinasjon av lopinavir/ritonavir med tipranavir/ritonavir er ikke anbefalt. **Analgetika (fentanyl):** Nøye overvåking av bivirkninger (særlig respiratorisk depresjon og sedasjon) anbefales ved samtidig administrering av fentanyl pga. høye plasmakonsentrasjoner av fentanyl grunnet CYP3A4-hemming. **Antarytmika (digoksin, biperidil), systemisk**

**lidokain og kinidin):** Konsentrasjonene kan øke. Forsiktighet må utvises og det anbefales å overvåke konsentrasjonene hvis mulig. **Antibiotika (klaritromycin):** Konsentrasjonene kan øke. Ved nedsett nyrefunksjon bør dosereduksjon av klaritromycin vurderes. Forsiktighet bør utvises ved bruk av klaritromycin sammen med lopinavir/ritonavir ved nedsett lever- eller nyrefunksjon. **Cytostatika (tyrosinkinasehemmere):** Konsentrasjonene av de fleste tyrosinkinasehemmere, slik som dasatinib, nilotinib, vinkristin og vinblastin, kan øke. Det er mulighet for økt forekomst av bivirkninger. Nøye overvåking av toleranse overfor disse cytostatika anbefales. **Antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban):** Konsentrasjonen av warfarin kan påvirkes begge veier. Det anbefales å INR overvåkes. Samtidig bruk av rivaroksaban og lopinavir/ritonavir kan øke eksponeringen av rivaroksaban og dermed blødningsrisikoen. Rivaroksaban er ikke anbefalt hos pasienter som allerede bruker lopinavir/ritonavir. **Antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, lamotrigin og valproat):** Fenytoin-, karbamazepin- og fenobarbitalnivåene bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir. Det kan bli nødvendig å øke lopinavir/ritonavirdosen. Lopinavir/ritonavir må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med fenytoin, karbamazepin og fenobarbital. Pasienter bør monitoreres nøye for en redusert effekt av valproat/valproinsyre ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og valproinsyre eller valproat. Oppstår eller seponering av behandling med lopinavir/ritonavir hos pasienter som allerede tar vedlikeholdsdose av lamotrigin: Lamotrigindosen må muligens økes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir, eller reduseres dersom lopinavir/ritonavir seponeres. For å se om dosejustering av lamotrigin er nødvendig bør plasmakonsentrasjonen av lamotrigin monitoreres, spesielt før og i løpet av de 2 første ukene etter oppstart eller seponering av lopinavir/ritonavir. Pasienter som allerede bruker lopinavir/ritonavir og skal starte på lamotrigin: Dosejustering er ikke nødvendig om man følger den anbefalte doseopprøpningen til lamotrigin. **Antidepressiver og anxiolytika (trazodon):** Konsentrasjonene kan øke. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og lavere trazodonndose bør vurderes. **Antimykotika (ketokonazol, itraconazol og vorikonazol):** Serumkonsentrasjonen av ketokonazol og itraconazol kan øke. Vorikonazols konsentrasjon kan reduseres. Høye doser av ketokonazol og itraconazol (>200 mg/dag) anbefales ikke. Samtidig bruk av vorikonazol og lavdose ritonavir (100 mg 2 ganger daglig) bør unngås, med mindre en nytte-/risikovurdering retterfirdigjør bruk av vorikonazol. **Gittmidler (kolkisn):** Kolkisinkonsentrasjonen kan øke. Samtidig bruk er ikke anbefalt pga. en potensiell økning i kolkisnrelatert nevromuskulær toksisitet inkl. rabdomyolyse, spesielt ved nedsett nyre- eller leverfunksjon. **Antinfektiva (fusidinsyre):** Fusidinsyrekonsentrasjonen kan øke. Under bruk ved osteoartikulære infeksjoner der samtidig bruk er uunnødvendig, er nøye klinisk monitorering mht. muskulære bivirkninger sterkt anbefalt. Kontraindisert ved dermatologiske indikasjoner. **Antimykobakterielle midler:** Rifabutin: Konsentrasjonen av rifabutin og dens aktive metabolitt kan øke. Rifabutinindosen anbefales redusert til 150 mg 3 ganger/uke på faste dager. Økt overvåking for rifabutinassosierte bivirkninger, inkl. nøytropeni og uveitt, anbefales. Ytterligere reduksjon til 150 mg 2 ganger/uke kan være nødvendig dersom 3 doser/uke ikke blir tolerert. 2 doser/uke gir ikke optimal eksponering for rifabutin og kan medføre risiko for rifamycinresistens og behandlingssvikt. Rifampicin: Samtidig bruk av rifampicin er ikke anbefalt da redusert lopinavirkonsentrasjon kan øke. Samtidig reduksjon i lopinavirs terapeutiske effekt. **Antipsykotika:** Kvetiapin: Kontraindisert da kvetiapinrelatert toksisitet kan øke. **Benzodiazepiner (midazolam):** Ved samtidig bruk kan konsentrasjonene til oralt midazolam øke 13 ganger og til parenteralt midazolam 4 ganger. Lopinavir/ritonavir skal ikke gis samtidig med oralt midazolam. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og parenteralt midazolam. Dersom lopinavir/ritonavir gis samtidig med parenteralt midazolam, bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende, som sikrer grundig klinisk overvåking og hentsktsmessig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshemming og/eller langvarig sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkeltdose med midazolam. **Beta<sub>2</sub>-agonister, langtidsvirkende (salmetrol):** Salmetrolkonsentrasjonen er forventet å øke. Samtidig bruk med salmetrol er ikke anbefalt pga. økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger, inkl. QT-forlengelse, palpasjoner og sinusytakardi. **Kalsiumantagonister (felodipin, nifedipin og nikardipin):** Serumkonsentrasjonene kan øke. Klinisk overvåking av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales. **Kortikosteroider:** Dekسامetason: Lopinavir/ritonavir konsentrasjonen kan reduseres. Klinisk overvåking av antiviral effekt anbefales. Flutikasonpropionat: Flutikasonkonsentrasjonen øker og kortisolnivå reduseres betydelig. Det kan forventes større effekt når flutikasonpropionat inhaleres. Systemiske kortikosteroideffekter, inkl. Cushings syndrom og binyrehemming, er rapportert hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme for andre kortikosteroider som metaboliseres via CYP3A. Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og slike glukokortikoider anbefales derfor ikke, så sant ikke behandlingsens mulige nytte oppveier risikoen for systemiske kortikosteroideffekter. Reduksjon av glukokortikoiddosen bør vurderes, sammen med nøye overvåking av lokale og systemiske effekter eller bytte til annet glukokortikoid som ikke er CYP3A4-substrat. Dersom glukokortikoid skal seponeres må dosen reduseres gradvis over lengre tid. **Fosfodiesterasehemmere (avanafil, tadalafil, sildenafil og vardenafil):** Samtidig administrering av tadalafil eller sildenafil, som er avhengig av CYP3A4-metabolisme, kan føre til hhv. 2 og 11 ganger økning av AUC. Behandling av langvarigerehypertensjon: Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og sildenafil er kontraindisert. Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og tadalafil anbefales ikke. Behandling av erektil dysfunksjon: Særlig forsiktighet må utvises når sildenafil eller tadalafil skrives til pasienter som får lopinavir/ritonavir. Bivirkninger må også overvåkes ekstra nøye, inkl. hypotensjon, synkope, synsforandringer og langvarig erektil funksjon. Ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir skal sildenafildosen ikke overskride 25 mg pr. 48 timer, og tadalafildosen skal ikke overskride 10 mg pr. 72 timer. Samtidig administrering av vardenafil kan føre til 49 ganger økning av vardenafil AUC. Samtidig administrering av avanafil kan føre til 13 ganger økning av avanafil AUC. Samtidig bruk av vardenafil eller avanafil er kontraindisert. **HCV-proteasehemmere (bocoprevir, simeprevir, telaprevir):** Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og bocoprevir, simeprevir eller telaprevir er ikke anbefalt. **Urtepreparater (prikperikum/johannesurt):** Lopinavir/ritonavir konsentrasjonen kan reduseres ved samtidig bruk. Urtepreparater som inneholder johannesurt skal ikke kombineres med lopinavir/ritonavir. Dersom en pasient allerede bruker johannesurt, avsluttes bruken og virusnivå måles hvis mulig. Lopinavir- og ritonavirnivået kan øke når johannesurt seponeres. Lopinavir-/ritonavirdosen må ev. justeres. Induserende effekt kan vare i minst 2 uker etter seponering av johannesurt. Behandling med lopinavir/ritonavir kan derfor trygt startes 2 uker etter seponeringen. **Immunosuppressiver (siklosporin,**

**sirolimus (rapamycin) og takrolimus):** Konsentrasjonene kan øke. Hyppigere terapeutisk konsentrasjonsovervåking anbefales inntil plasmakonsentrasjonene av disse legemidlene har stabilisert seg. **Lipidsenkende midler (lovastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin og pravastatin):** Konsentrasjonene av lovastatin, simvastatin, atorvastatin og rosuvastatin forventes å øke. Kombinasjonen av lovastatin eller simvastatin og lopinavir/ritonavir er kontraindisert, da økt konsentrasjon av HM-CoA-reduktasehemmere kan gi myopati, inkl. rabdomyolyse. Kombinasjon av lopinavir/ritonavir og atorvastatin anbefales ikke. Dersom bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig sikkerhetsovervåking. Forsiktighet bør utvises og reduserte doser bør vurderes når lopinavir/ritonavir gis samtidig med rosuvastatin. Interaksjoner med pravastatin og fluvastatin forventes ikke. Dersom behandling med HM-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales fluvastatin eller pravastatin. **Opioider (metadon):** Lopinavir/ritonavir har vist seg å nedsette plasmakonsentrasjonene av metadon. Det anbefales å overvåke plasmakonsentrasjonene av metadon. **Orale antikonseptiva (etinyløstrodiol):** Etinyløstrodiolnivåene kan nedsettes. Ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og antikonseptiva som inneholder etinyløstrodiol (uansett prevensjonsformulering, f.eks. oral eller plaster) må det brukes andre prevensjonsmidler i tillegg. **Røykeavenningsmidler (bupropion):** Lopinavir/ritonavir reduserer bupropionkonsentrasjonen betydelig. Dersom samtidig administrering er vurdert uunnødvendig, bør dette skje under nøye klinisk overvåking av bupropioneffekten, uten å overskride anbefalt dose, tross observert induksjon. **Vasodilaterende legemidler (bosentan):** Samtidig bruk kan medføre redusert konsentrasjon av lopinavir/ritonavir og økt konsentrasjon av bosentan. Forsiktighet bør utvises. Effekt av hiv-behandlingen bør monitoreres nøye og pasienten bør observeres nøye mht. bosentantoksicitet, spesielt i løpet av den 1. uken med samtidig bruk.

**Graviditet, amning og fertilitet:** **Graviditet:** Lopinavir/ritonavir er evaluert hos >3000 kvinner under graviditet (hvorav >1000 under 1. trimester). Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiskitet. Basert på data, er misdannelsesrisikoen lite sannsynlig hos mennesker. Når det er bestemt å bruke antiretrovirale legemidler til behandling av hiv-infeksjon hos gravide, for å redusere risikoen for hiv-overføring til den nyfødte, bør dyrestudier samt kliniske erfaringer hos gravide tas med i betraktning for å vurdere sikkerheten for fosteret. Lopinavir kan brukes under graviditet hvis det er klinisk nødvendig. **Amning:** Overgang i morsmelk er ukjent. Lopinavir utskilles i melk hos rotte. For å unngå overføring av hiv, er det anbefalt at hiv-infiserte kvinner ikke under noen omstendighet ammer sine barn.

**Bivirkninger: Svært vanlige (≥1/10):** Gastrointestinale: Diaré, kvalme. Infeksiøse: Infeksjon i øre luftveier. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Blod/lymfe: Anemi, leukopeni, nøytropeni, lymfadenopati. Gastrointestinale: Pankreatitt, oppkast, gastroesofageal refluksykdom, gastroenteritt og kolitt, abdominalsmerter (øvre og nedre), oppblåst mage, dyspepsi, hemoroider, flatulens. Hjerter/kar: Hypertensjon. Hud: Lipodystrofi inkl. tap av ansiktsfett, utslett inkl. makulopapulært, dermatitt/utslett inkl. eksem og seborrøisk dermatitt, nattesvette, kløe. Immunsystemet: Overfølsomhet inkl. urticaria og angioedem. Infeksiøse: Infeksjon i nedre luftveier, hudinfeksjoner inkl. cellulitt, betennelse i hår/follikler (follikulitt) og furunkler. Kjønnsganer/bryst: Erekttil dysfunksjon, menstruasjonsforstyrrelser, amenoré, menoragi. Lever/galle: Hepattitt inkl. forhøyet ASAT, ALAT og GGt. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi, muskel- og skjelettsmerter inkl. artralgi og ryggsmerte, muskelskyddommer som muskelsvakhet og spasmer. Neurologiske: Hodpine (inkl. migrene), nevropati (inkl. perifer nevropati), svimmelhet, søvnløshet. Psykiske: Angst. Stoffskifte/ernæring: Blodsukkerforstyrrelser inkl. diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolem, vekttap, redusert appetitt. Undersøkelser: Forhøyede verdier av glukose, amylase og ASAT/ALAT, og unormale leverfunksjonsverdier. Øvrige: Tretthet (fatigue) inkl. asteni. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Endokrine: Hypogonadisme. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning inkl. gastrointestinal ulcus, duodenitt, gastritt og rektalblødning, stomatitt og oralt ulcus, fekal inkontinens, forstoppelse, munntørhet. Hjerter/kar: Aterosklerose så som hjerteinfarkt, AV-blokk, nedsett funksjon av trikuspidalklaff, dyv venetrombose. Hud: Hårtap, kapillærutt, vaskulitt. Immunsystemet: Immunreaktiveringssyndrom. Lever/galle: Hepattisk steatose, hepatomegali, cholangitt, hyperbilirubinemi. Muskel-skjelettsystemet: Rabdomyolyse, osteonekrose. Neurologiske: Cerebrovaskulære hendelser, kramper, tap av smaksfølelse, smaksforstyrrelser, skjelvinger. Nyre/urineveier: Redusert kreatininclearance, nefritt, hematuri. Psykiske: Uvanlige drømmer, nedsett libido. Stoffskifte/ernæring: Vektøkning, økt appetitt. Undersøkelser: Senket glukosetoleranse, forhøyet bilirubin, senket renal kreatininclearance, forhøyet lipase, vektøkning, vektapp, unormale hormonnivåer, unormale laboratorieverdier. Høye: Øresus, vertigo. Øye: Synsforstyrrelser. Øvrige: Smerter, brystmerter under brystben, feber, sykdomsfølelse, ødemer. **Etter markedsføring (ukjent frekvens):** Hud: Gulsott, Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme.

**Overdosering/Forgiftning:** Begrenset erfaring. Overdoser med lopinavir/ritonavir mikstur er rapportert. Ved utilsiktede overdoser hos premature nyfødte er følgende rapportert: Komplet AV-blokk, kardiomyopati, melkesyreacidose, akutt nyresvikt. Behandling av overdosering består i generelle tiltak og observasjon av pasientens kliniske status. Dialyse kan fjerne alkohol og propylenylglykol ved overdose av lopinavir/ritonavir mikstur. Se Giftoinformasjonens anbefalinger for lopinavir J05A E06 og ritonavir J05A E03.

**Egenskaper: Klassifisering:** Spesifikk hemmer av hiv-protease. **Virkningsmekanisme:** Lopinavir hemmer hiv-1 og hiv-2-proteasen. Ritonavir er tilsatt som farmakokinetiske forsterker. Hemmingen av hiv-proteasen resulterer i dannelse av umoden, ikke-infeksiøse virus. **Absorpsjon:** Maks. plasmakonsentrasjon nås etter ca. 4 timer. **Proteinbinding:** 98-99%. **Halveringstid:** 5-6 timer. **Plasmakonsentrasjon:** Ritonavir hemmer metabolismen av lopinavir, og øker dermed plasma-nivåene av lopinavir. Både lopinavir og ritonavir blir metabolisert via CYP3A. **Utskillelse:** Ca. 83% i feces og 10% i urin. Av urendret lopinavir gjennifines 20% i feces og 2% i urin.

**Oppbevaring og holdbarhet:** Miksturen oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Ved bruk, hvis miksturen ikke oppbevares i kjøleskap, må den oppbevares ved høyst 25°C. Ubrukt innhold må kastes etter 42 dager (6 uker). Må ikke utsettes for høye temperaturer.

**Pakninger og priser: Mikstur:** 5 × 60 ml 4181,90. **Tabletter: 100/25 mg:** 60 stk. (boks) 1235,70.

**200/50 mg:** 120 stk. (boks) 4079,00.

**Sist endret:** 09.04.2015

# Referat fra årlig møte i UEMS-ID

*Grenoble 11. – 13. september 2015*

**Av Bente Magny Bergersen**

*Årets UEMS-ID-møte ble avholdt i Grenoble hvor påtroppende leder for UEMS-ID har sitt virke. (Hvis du trenger en repetisjon av hva denne europeiske infeksjonsforeningen driver med, kan du lese om det i pest-POSTEN nr. 3/2013 side 18 og nr. 3/2014 side 8).*



UNION EUROPÉENNE DES MÉDECINS SPÉCIALISTES  
SECTION SPÉCIALISÉE DE MALADIES INFECTIEUSES

EUROPEAN UNION OF MEDICAL SPECIALISTS  
SECTION OF INFECTIOUS DISEASES

Som sist ble møtet innledet med hva man vet og hva man tror om UEMS sin sentraladministrasjon. Ikke minst ble det uttrykt bekymring rundt det økonomiske ved det nyåpnede «Domus Medica» i Brussel og «transparency» ble etterlyst. Det ble enighet om å ta kontakt med egne lands fagmedisinske foreninger for å få hjelp til å finne ut mer om dette, men samtidig forsikre om at kontingenten man betaler til UEMS-ID kommer på en separat konto som ikke har noe med UEMS sin sentraladministrasjon å gjøre. I Norge er det NFIM som dekker kontingent samt reise og opphold for sine 2 representanter 1 gang pr år.

2015 ble det året UEMS-ID ferdigstilte sine retningslinjer for hva en europeisk infeksjonsmedisin bør kunne. Med engelsk grundighet har Nick Beeching lagt siste hånd på dokumentet som vår egen Håkon Sjørusen i stor grad har ført i pennen. Dette dokumentet er et godt utgangspunkt når vi selv skal i gang med å utforme norsk infeksjonsmedisin som en hovedspesialitet. UEMS-ID legger opp til 2 år indremedisin som en "common trunk" i starten – etter turnustjenesten. Deretter 4 år hvor følgende kompetanseområder skal dekkes: hiv/aids, tuberkulose, hepatitt, immunsvikt, reisemedisin,

innvandrerrhelse, intensiv behandling, medisinsk mikrobiologi og infeksjonskontroll. Bioterrorisme, kjønnsykdommer og antibiotikaterapi er også obligatorisk. I tillegg kommer epidemiologi og folkehelse – det teller maksimum 3 måneder. Forskning kan telle med, men maksimum 12 måneder. Hvis man vil kalle seg tropemedisiner (ikke obligatorisk) må man ha 12 måneders tropekurs. Retningslinjene inneholder også krav til de institusjonene som skal utdanne infeksjonsmedisinere. Det er et minimumskrav at institusjonen kan dekke minst 2 år av utdanningstiden og avdelingen må ha minst 2 ferdige spesialister ansatt. Institusjonen må dessuten ha adekvate samarbeidende spesialiteter, siden utdanningskandidaten skal ha øvelse i tverrfaglig samarbeid.

Så litt om status i noen av de landene som deltok på møtet. I årets vertsland Frankrike er man langt fra modellen slik den er skissert over. Der kan man kalle seg infeksjonsmedisinere hvis man har 2 års infeksjonsmedisin på toppen av en hvilke som helst annen spesialitet. Litt tilsvarende i Tyskland, men der er ikke infeksjonsmedisin definert som en egen spesialitet. Det er omkring 500 leger som har infeksjonsmedisinsk praksis på toppen



av en annen spesialitet. De jobber oftest som konsulenter i infeksjonskontroll- team sammen med en klinisk mikrobiolog, en indremedisiner, en pediater og en farmasøyt. I Sveits derimot står infeksjonsmedisin sterkt som hovedspesialitet. Ikke så underlig kanskje siden både hovedkontoret for Røde Kors og Leger uten grenser ligger i Genève. Infeksjonsavdelingen der hadde sjekket ”hundrevis” av hjelpearbeidere som fikk feber i karanteneperioden etter opphold i ebolaområder. Ingen fikk påvist ebola, men de hadde likevel brukt enormt med ressurser på ebola-arbeid foregående år. Mange leger fra andre europeiske land ønsker å få godkjent sin spesialitet i Sveits,

fra Ljubljana er Franc Strle som dere kanskje husker fra årets vårmøte i Stavanger). Slovenia har 52 infeksjonsmedisinere i en befolkning på rundt 2 millioner innbyggere. De har 2 års indremedisin og deretter 4 år infeksjonsmedisin inkludert mikrobiologi og forskning. De har et veldig sentralisert system hvor kun universitetssykehuset i Ljubljana behandler hiv og hepatitt C. Både behandling og medikamenter er gratis som hos oss. Det samme gjelder i Kroatia. I Zagreb har de et gedigent infeksjonssykehus som dekker alle infeksjoner fra streptokokkhalsen i Akuttmottaket til ECHMO-pasienter på intensiv. De behandler barn også. Hvis en kreftpasient får sepsis blir vedkommende overført fra kreftavdelingen til infeksjonssykehuset. I tillegg har de ganske sentralisert behandling av hiv og hepatitt. Som i svært mange andre land i Europa – inkludert Danmark og Sverige - administrerer de dessuten antiviral terapi, så alle pasienten må komme til poliklinikken hver tredje måned.



*Glade deltakere på EUs Medisinske spesialitetskongress  
- Seksjon for infeksjonssykdommer -*

inkludert franskmenn og tyskere. Sveits krever dog minimum 18 måneders arbeid i landet for å bli godkjent som ”sveitsisk” infeksjonsmedisinere. Ikke helt i ”europeisk ånd” kan man si, noe de også var innforstått med. Totalt er kravet der 3 år indremedisin, 3 år infeksjonsmedisin og 3 måneder forskning. I Genève var visstnok hiv og hepatitt C behandling i ferd med å bli overtatt av private indremedisinere. Slovenia derimot har et system som ligner det norske, men er enda mer i tråd med UEMS-ID sine krav. (Representanten

til andre europeiske konferanser. Dette består oftest av en innledende screening ved en pc med multiple choice spørsmål og deretter en klinisk stasjonseksamen. Målet er å få til en første pilot i forbindelse med ECCMID i 2017. Kun spesialistkandidater som er inne i et europeisk utdanningsprogram vil kunne melde seg opp og det vil antagelig koste noen tusenlapper. Men før det sees vi kanskje på ECCMID i Istanbul i april 2016?

# DIKTSPALTEN

## Gustaf Larsson

*(1893-1985)*



Denne gongen presenterer vi ein diktar som vel knapt nokon av lesarane har høyrte om.

Men Gustaf Larsson er Gotlands store skald, og er på øya kjend både som forfattar, folkeminnegranskar, fotograf og museumsmann. På fødestaden sin på aust-Gotland skapte han det vakre friluftsmuseet Norrlanda Fornstuga.

Han gav ut ei rekkje diktsamlingar, sume på svensk, men dei fleste på gutamål, det sermerkte språket, som no vert tala av berre ein liten del av bygdefolket på Gotland og Fårø.

Ei mengd av dikta til Larsson er omdikta til eit nokså konservativt nynorsk av Ivar Orkland, og dikta du finn her, er frå samlinga ”Gotlandske dikt”, utgjeven på Fonna forlag i 1978.

Larsson har skrivi dikt om mange ulike emne, men eg vel tre dikt som syner dei varme kjenslene han hadde for Gotland. Det er ikkje meg imot om dei kan inspirera lesarane til å ta ein tur til øya, som har ein sereigen natur og ein vakker historisk by, Visby. Dei nærmare 100 kvite steinkyrkjene, jfr. titelen på det siste diktet, frå mellomalderen, er òg ein grunn til å vitja øya. Ingen stad i Sverige har fleire soltimar i året enn Gotland, og dreg du dit, vert det kanskje ikkje berre med den eine gongen.



***Gotland min lengsel***

Gotland min lengsel, trufast og  
god  
Gotland mitt vårlege land!  
Havet det vide tek deg i famn,  
folket og landet, alt som har namn.  
Østersjøbylgje, syng meg til ro  
sist på mi fedrastrand!

***Dei kvite kyrkjene***

Dei kvite kyrkjene lyfter seg  
over skogane,  
spir og tårn – dei glimtar  
mot klårnande sky.  
Solbrende bønder bøyer seg  
bakom plogane,  
kviler i middagstimen  
og tek fat på ny.  
Langt bortom engene ser eg det  
sylvklåre bandet  
av havet som skimrar i djupare  
blått enn bak sky.  
Bygdi eg ser er ein flik av det  
gutniske landet,  
og sommarens smilande prakt  
er den gáva det byd.

BM

***Midsommarnatt***

Heimbygdis trolske midsommarnatt  
høyrd eg tona i glam og skratt  
og ange som høver  
frå felt med kløver.

Engi låg trylt av dimma sin smeik  
og strandfolk sin midsommarleik.  
Bak bjørker og krattet  
steig låten og skrattet.

Eg hørde tona bak eng og koll  
Ringome-Janne sin pols i moll,  
innlært av sjølve  
alvenatt-sølvvet.

Men over garden sitt mørke bol  
smyg det ein pust av nattfiol,  
til dei som finn att i  
si sjel draumblå natti.



*NFIM reisestipend 2015 (1):*

## **Rapport fra en studiereise i USA**

**Av Jon Birger Haug og Jetmund Ringstad**

---

*Antibiotika styringsprogram, smittevern og infeksjonsmedisin i USA... Hva har vi å lære i Norge? To senior overleger med mangeårig erfaring fra infeksjonsmedisin og smittevern, benyttet to uker av sine overlegepermisjoner til å gjennomføre en felles studiereise til østkysten av USA i en kald årstid (februar-mars). De faglige høydepunktene var besøkene ved Brigham and Women's Hospital i Boston og ved Johns Hopkins Hospital i Baltimore. Vi besøkte også noen mindre sykehus i delstatene Maine og Connecticut.*

Fjorten dager er kort tid; vi hadde derfor "spisset" formålet med turen til å kartlegge verktøy og metoder for antibiotika styringsprogram ('antibiotic stewardship') i sykehus.

De beste sykehusene i USA er kommet svært langt- og amerikansk forskning er ledende på dette området. Optimalisering av antibiotika-bruk, i og utenfor sykehus, får større og større aktualitet på grunn av en økende antibiotikaresistens hos vanlig forekommende patogene bakterier. Temaet er særlig aktuelt i Norge hvor vi fortsatt har mulighet til å sette inn effektive tiltak.

Infeksjonsforebyggende tiltak (smitteverntiltak) er like viktig som rasjonell antibiotikabruk for å hindre spredning resistente mikrober.

Vi ønsket derfor spesielt å vite mer om hvordan vankomycinresistente enterokokker (VRE) og ESBL-produserende enterobakterier blir håndtert i USA, siden det er en økende forekomst av disse mikrobenes også i Norge og Norden.



### *Hva lærte vi?*

Dedikert personell med tilstrekkelig tider en forutsetning for å lykkes når man arbeider med 'infection control', resistensbekjempelse og antibiotikastyring. Overvåking av en rekke viktige parametre må skje lokalt og være til reell hjelp og støtte for klinikerne, dvs. at resultater – med kvalifiserte vurderinger – må være tilgjengelige raskt. Indikatorer og flagging av en rekke uønskede utviklingstrekk i behandlingsforløp er i dag mulig å programmere inn i kliniske journal- og laboratoriesystemer som snakker sammen.

Det er en sammenheng mellom god kvalitet og sunn økonomi, og det har man åpenbart forstått i USA – i det minste ved 'lokomotiv-sykehus' som de vi besøkte. Erfarne helsearbeidere med en akademisk tilnærming er en forutsetning for alt godt kvalitetsarbeid. Men man må også ha systemtenkere og datautviklere som jobber for disse personene og aktivt etterspør hva de har behov for. Alle tiltak må være forankret i

sykehusledelsen og følges aktivt opp av en eller flere ansvarlige toppledere.

Med store befolkninger og opptaksområder følger tilsvarende store ressurser. Gitt fordelingssystemet i USA blir de største og beste sykehusene stadig bedre fordi de belønnes for kvalitet; mens det trolig er mange mindre sykehus som sliter.

### *Hva kan vi ta med hjem?*

Det er vanskelig å se for seg en direkte overføring av mange amerikanske løsninger til norske sykehus. Det er store ulikheter i finansiering av helsetjenesten, men også i organiseringen og tenkemåten. De løsninger som ble demonstrert for oss ved Brigham and Women's og Johns Hopkins Hospital, ga likevel betydelig inspirasjon for egne kravspesifikasjoner og områder for anvendelse. Vi "eldre herrer" håper å oppleve en ny tid hvor strukturert datafangst og anvendelse av kliniske data i kvalitetsarbeid blir mulig også i Norge. Topp sykehus i USA prioriterer kvalitetsmål som belaster klinikerne minst mulig, og som gjenbraker den store mengden informasjon som allerede er lagret i datasystemene.

Tydelige målkrav blir stilt, men gode resultater belønnes til gjengjeld med ressurser for ytterligere forbedringsarbeid. Dette skjer etter vår erfaring i liten grad ved norske sykehus.

Det virket heller ikke å være "lavstatus" for leger å arbeide med kvalitetsarbeid. Det er lett å se at når leger (og andre) som har denne type oppgaver kan levere robuste og troverdige data, så blir tjenestene etterspurte – ikke kun av myndighetene (jfr. nasjonale kvalitetsindikatorer, KPP og liknende i Norge) men også av behandlerne. Man mottar resultater som er til hjelp for egen

virksomhet, for rask korreksjon av feil og uønsket praksis, og som verktøy for å finne egne løsninger på utfordringer som man selv kjenner på hver dag (og ikke bare slike som byråkratene tror man har).



BRIGHAM AND  
WOMEN'S HOSPITAL

*Sykehuset er det største senteret i "The Longwood Medical and Academic Area". Det har høy status som et akademisk senter og er sterkt assosiert til Harvard-systemet. Sykehuset har tre Nobelprisvinnere, to i fysiologi og medisin og en fredspris ("Physicians against Nuclear War").*

### *Department of Infection Control*

Det er tre fulltids infeksjonsleger ved divisjonen for smittevern. **Michael Calderwood** er sjef, og har to kolleger som også jobber tett med



*En 'dobbel selfie' - tatt like før før  
'Kameliadamen' og Boston Ballett.  
For litt kultur ble det nemlig også tid til!*

hematologi/onkologi avdelingen ved Dana-Farber Cancer Institute. Dette er naturligvis en institusjon med svært høyt forbruk av antibiotika. Flere 'senior residents with ID training' er tilknyttet avdelingen relatert til kliniske prosjekter. En fulltids 'ID pharmacist' er også ansatt. Det er en klinisk farmasøyt med spesialopplæring i rasjonell antibiotikabruk.

Denne farmasøyten, **Dave Kubiak**, har bl.a. interessert seg for nefrotoksisitet ved bruk av vankomycin og vi ønsket noen synspunkter på bruken av aminoglykosider – også med tanke på vår hjemlige sepsisdebatt. Det ble da henvist til BWH "Aminoglycoside Monitoring Program Guidelines" på 16 sider (!).

I tillegg har en deltids farmasøyt ansvaret for 'Outpatient parenteral treatment' (OPAT) som vi

også kjenner fra Norge. Systemet med å fakturere andre spesialiteter som bruker OPAT mye (f.eks. ortopedi), er en selvfølge i det privatiserte USA. Det som slår oss, er at den norske hybridvarianten ('new public management'), bare skyfler penger mellom ulike siloer i det samme offentlige helsevesenet, mens såkalt inntjening sjelden øremerkes til egen videre forbedring og utvikling av produktene og tjenestene.

### **Resistente mikrober**

Ifølge Calderwood har MRSA lenge utgjort ca. 50% av alle gule stafylokokker i Boston men prevalensen er nå nede på 35%. Dette følger en nasjonal trend. For infeksjoner i hud og bløtdeler er 98% av *S. aureus* følsomme for trimetoprim-sulfa og 94% er følsomme for tetrasykliner.

Det er mindre fokus på VRE i klinisk hverdag. VRE gir sjelden infeksjoner og de fleste enterokokker i BWH er uansett ampicillinfølsomme. Fra et smittevernsynspunkt har man i årenes løp gått mer og mer vekk fra screening: ” - hvis du finner VRE som årsak til infeksjon, behandle deretter”. Når det gjelder regimer for empirisk antibiotikabehandling, tar de mest hensyn til MRSA som er mer vanlig forekommende. Det blir faktisk diskutert om pasienter har det bedre dersom man ikke behandler enterokokker (selvsagt unntatt spesielle tilfeller som endokarditt). - Og bare *en passant*: når klinikerens Calderwood står fast mht. endokarditt-behandling, ringer han gjerne professor Karchmer ved Beth Israel Hospital... Slik er det å jobbe tett opp til absolutte toppfolk i infeksjonsfaget.

### **Antibiotika styringsprogram**

Et tiltak som stort sett har vært uprøvd i Norge, er restriksjoner på bruk av visse antimikrobielle midler. BWH har innført mange slike, men så er det også langt flere generiske substanser totalt å velge i 'over there'...

Følgende rutiner gjelder ved BWH for antibiotika pålagt restriksjoner (merk farmasøytrollen her):

*”From 8AM to 8PM, physicians who order restricted antibiotics without ID approval should be directed to the Antibiotic Approval Beeper (#22927), which will be covered by an ID Fellow/ID Attending/ID Pharmacist.*

*After 8PM, restricted antibiotic orders should be reviewed and processed as appropriate per guidelines. Once ID approval is obtained; the prescriber should edit the current order with the name of the ID approver.”*

IKT er essensielt i overvåkning og gir mulighet for rask respons på uønskede hendelser og parametre som er lagt inn i datasystemet. Det hjemmelagde programmet ”TheraDoc” inneholder en modul ('Infection Control Assistant') som vi fikk demonstrert ved BWH. All tenkelig statistikk var tilgjengelig med få tastetrykk, enten det gjaldt resistente mikrober, forekomst av *Clostridium difficile*, medikamentbivirkninger eller konsentrasjonsbestemmelser og andre klinisk-kjemiske parametre med varsel om avvik. Og det er ikke snakk om å få resultater bare på ukes- eller månedsbasis: man kan daglig gå inn i



*Michael Calderwood*

systemet for å se på en rekke varsler ('alerts') som er predefinerte, og viser inneliggende pasienter som oppfyller søkekriteriene. Vi kan i Norge håpe på å få litt av slik funksjonalitet i nye systemer for elektronisk kurve – og nye laboratoriesystemer – som vil komme i de nærmeste årene. Men dessverre synes ikke slike funksjoner å ha prioritet hos utviklere av kliniske datasystemer,



# bryt **RUTINEN**

**En nyhet som gir grunn til å revurdere  
førstelinjebehandling av hiv-infeksjon**

- Rask og vedvarende effekt<sup>1-3</sup>
- Høy barriere mot resistens<sup>1-3</sup>
- Godt tolerert, få pasienter avbryter behandlingen<sup>1-3</sup>
- En gang daglig. Få interaksjoner<sup>4\*</sup>



For mer informasjon, besøk [no.tivicay.com](http://no.tivicay.com)

\*I kombinasjon med enkelte medisiner og ved resistens mot integrasehemmere (dokumentert eller klinisk mistenkt) bør TIVICAY doseres 2 ganger daglig samtidig med mat for å øke tilgjengeligheten (spesielt hos pasienter med Q148 mutasjoner).<sup>1</sup>

Tivicay skal tas i kombinasjon med andre antiretrovirale medisiner.<sup>1</sup>

De vanligste bivirkninger av TIVICAY er hodepine, kvalme og diaré.

Koadministrasjon med dofetilid er kontraindisert. Må seponeres umiddelbart ved tegn på overfølsomhetsreaksjoner.

Monitorering av leververdier anbefales hos hepatitt B og/eller hepatitt C koinfiserte pasienter.

Dosejustering av metformin kan være nødvendig ved koadministrasjon.

**TABLETTER, filmdrasjerte 50 mg:** Hver tablett inneh.: Dolutegravir 50 mg, mannitol, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172).

**Indikasjoner:** Indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av voksne og ungdom >12 år, som er infisert med humant immunsviktvirus (HIV). **Dosering:** Behandlingen bør initieres av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon. **Voksne infisert med HIV-1, uten dokumentert eller klinisk mistenkt resistens for integraseklassen:** Anbefalt dose er 50 mg (1 tablett) 1 gang daglig. Bør administreres 2 ganger daglig dersom det samtidig gis efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller rifampicin, se Interaksjoner. **Voksne infisert med HIV-1, med resistens for integraseklassen (dokumentert eller klinisk mistenkt):** Anbefalt dose er 50 mg (1 tablett) 2 ganger daglig. Beslutningen om å bruke dolutegravir bør bygge på integraseresistensmønstret. Samtidig administrering med f.eks. efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller rifampicin bør unngås, se Forsiktighetsregler og Interaksjoner. **Ungdom ≥12 år og ≥40 kg infisert med HIV-1, uten resistens for integraseklassen:** Anbefalt dose er 50 mg 1 gang daglig. **Glemte doser:** Ved glemt dose bør pasienten ta dosen så raskt som mulig, med mindre neste dose skal tas innen 4 timer. Da bør pasienten forsette iht. vanlig doseringsplan. **Spesielle pasientgrupper: Nedsett leverfunksjon:** Ingen dosejustering er nødvendig ved lett eller moderat nedsett leverfunksjon («Child-Pugh» grad A eller B). Ingen tilgjengelige data for alvorlig nedsett leverfunksjon («Child-Pugh» grad C); bør brukes med forsiktighet. Nedsett nyrefunksjon: Ingen dosejustering er nødvendig. Ingen tilgjengelige data for dialysepasienter, men forskjeller i farmakokinetikken er ikke forventet. **Barn:** Sikkerhet og effekt hos barn <12 år eller <40 kg, er ikke fastslått. Pga. utilstrekkelige data finnes ingen doseanbefaling til barn og ungdom som har resistens for integrasehemmere. **Eldre:** Begenenst erfaring hos pasienter >65 år. Det er ingenting som tilsier at dosen må justeres. **Administrering:** Oral bruk. Kan tas med eller uten mat. Tas fortrinnsvis med mat ved resistens mot integrasehemmere, for å øke eksponeringen (spesielt hos pasienter med Q148-mutasjoner). **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Samtidig administrering av dofetilid. **Forsiktighetsregler:** Forhindrer ikke risiko for overføring av HIV til andre via seksuell kontakt eller blodsmitte. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas. **Ved resistens mot integrasehemmere:** Det bør tas hensyn til at dolutegravirs aktivitet er betydelig svekket for virusstammer inneholdende Q148 + >2 sekundære mutasjoner fra G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. **Overfølsomhetsreaksjoner:** Overfølsomhetsreaksjoner som hudutslett, konstitusjonelle funn, og noen ganger organfunksjon, inkl. alvorlige leverreaksjoner, er rapportert. Dolutegravir og ev. andre mistenkte legemidler seponeres umiddelbart ved tegn eller symptomer på hypersensitivitetsreaksjoner (inkl. men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett ledsaget av økte leverenzymverdier, feber, generell sykdomsfølelse, tretthet, muskel- eller leddsmerter, blømer, munnesjanser, konjunktivitt, ansiktsødem, eosinofili, angioødem). Klinisk status inkl. leveraminotransaminoser og bilirubin bør overvåkes. **Immunt reaktiveringsyndrom:** Hos pasienter med alvorlig immunsvikt ved behandlingsoppstart, kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptotiske eller gjenværende opportunistiske patogener. Alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer sees ev. innen de første få ukene eller månedene etter at kombinasjonsbehandling er initiert. Eks. er cytomegalovirusinfeksjon, generelle og/eller lokale mykobakterieinfeksjoner, og Pneumocystis jirovecii-pneumoni. Autoimmune sykdommer (f.eks. Graves sykdom) er rapportert i den immune reaktiveringsfasen. Tidspunkt for utbrudd er imidlertid variabelt, og kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart. Overvåking av leververdiene er anbefalt ved samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller C ved behandlingsstart, da økning i leververdier forenlig med immunt reaktiveringsyndrom er sett. Vær spesiell oppmerksom med initiering eller vedlikehold av effektiv hepatitt B-behandling (se preparatomtalen for disse), ved oppstart av dolutegravirbasert behandling hos hepatitt B-infiserte pasienter. Pasienten bør informeres om at antiretrovirale midler ikke er en kur og at de fortsatt kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av HIV-infeksjon. De bør være under klinisk oppfølging av lege med erfaring i behandling av HIV-relaterte sykdommer. Alle faktorer som reduserer eksponeringen for dolutegravir bør unngås ved resistens mot integrasehemmere. **Osteonekrose:** Osteonekrose er rapportert i særlig grad ved fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidsseponering for antiretroviral kombinasjonsbehandling. Pasienten bør rådes til å kontakte lege ved leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer. **Interaksjoner: Effekt på dolutegravir:** Ved resistens mot integrasehemmere bør samtidig administrering med legemidler som reduserer eksponeringen for dolutegravir (f.eks. magnesium/aluminiumholdig antacida, jern- og kalsiumtilskudd, multivitamin og induserende legemidler, tipranavir/ritonavir, rifampicin og noen antiepileptiske legemidler) unngås. Dolutegravir metaboliseres hovedsakelig via UGT 1A1, og er også et substrat for UGT 1A3, UGT 1A9, CYP 3A4, Pgp og BCRP, derfor kan legemidler som induserer disse enzymerne redusere plasmakonsentrasjon og terapeutisk effekt av dolutegravir. Samtidig administrering med legemidler som hemmer disse enzymerne kan øke plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Absorpsjonen av dolutegravir reduseres av antacida. **Effekt av dolutegravir:** Dolutegravir kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som utskilles vha. OCT2 eller MATE-1 (f.eks. dofetilid, metformin). Pasienten bør følges nøye og dosejustering kan være nødvendig. Hemming av OAT3 er ikke undersøkt, mulig økning i plasmakonsentrasjonen av legemidler som utskilles via OAT3. Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne. Graviditet, amning og fertilitet: **Graviditet:** Ingen eller begrenset mengde data på bruk hos gravide. Effekt ved graviditet hos mennesker er ukjent. Dolutegravir krysser placentas hos dyr. Skal kun brukes under graviditet dersom forventet fordel

oppveier mulig risiko for fosteret. **Amning:** Ukjent om dolutegravir utskilles i morsmelk. Skilles ut i melk hos dyr, doser etter i høyere konsentrasjon enn i blod. For å unngå HIV-overføring anbefales det at HIV-infiserte mødre ikke under noen omstendighet ammer sine barn **Fertilitet:** Foreligger ingen humane data. Dyrestudier indikerer ingen effekt på fertilitet.

| Dolutegravir kombinert med   | Anbefalt daglig dolutegravirdose   |
|--|--|
| Etravirin  | Reduserer dolutegravir. Dolutegravir bør ikke gis sammen med etravirin uten at det samtidig gis atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir. |
| Efavirenz, nevirapin   | 50 mg 2 ganger daglig. Kombinasjon ikke anbefalt ved resistens mot integrasehemmere.   |
| Fosamprenavir/ritonavir  | 50 mg 2 ganger daglig. Kombinasjon ikke anbefalt ved resistens mot integrasehemmere.   |
| Dofetilid  | Kontraindisert   |
| Okskarbamazepin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin                                | Kombinasjon ikke anbefalt med disse enzyminduktorene.  |
| Johannesurt/Prikk-perikum  | Samtidig bruk frarådes sterkt.   |
| Metformin  | Dosejustering av metformin kan være nødvendig.   |
| Rifampicin   | 50 mg 2 ganger daglig. Kombinasjon ikke anbefalt ved resistens mot integrasehemmere.   |
| Magnesium/aluminiumholdig antacida, kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitamin | Bør tas godt adskilt i tid fra inntak av dolutegravir (minimum 2 timer etter eller 6 timer før).   |

**Bivirkninger: Svært vanlige (≥1/10):** Gastrointestinale: Kvalme, diaré. Neurologiske: Hodepine. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Oppkast, flatulens, smerter i øvre del av mage, magesmerter, mageubehag. Hud: Utslett, pruritus. Neurologiske: Svimmelhet. Psykiske: Insomnia, unormale drømmer. **Undersøkelser:** Forhøyet ALAT, ASAT, kreatinfosfokinase. Øvrige: Utmattelse. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Immunsystemet: Hypersensitivitet, immunt reaktiveringsyndrom. **Lever/galle:** Hepatitt. **Undersøkelser:** Økning i serumkreatinin forekom innen 1. uke av behandling og forble stabil i 48 uker. Antas å ikke være av klinisk relevans, da glomerulær filtrasjons hastighet ikke endres. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Høyeste administrerte dose (250 mg) har ikke gift symptomer utover kjente bivirkninger. Behandling: Det bør gis støttende behandling basert på klinisk tilstand og nødvendig oppfølging. Usannsynlig at dolutegravir kan fjernes ved dialyse pga. sterk binding til plasmoproteiner. **Egenskaper: Klassifisering:** Antiviralt middel. **Virkningsmekanisme:** Hemmer HIV-integrase ved å binde seg til integrasens aktive sete og blokkere trinnet for strengoverføring i retroviral deoksyribonukleinsyre (DNA)-integrasjon, som er vesentlig for HIV-replikasjonsklyksen. Primære mutasjoner for raltegravir/efavirenz (G148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q og T661) påvirker ikke in vitro-følsomheten for dolutegravir som enkeltmutasjoner. Når mutasjoner listet som sekundære integrasehemmer-assosierte mutasjoner (for raltegravir/efavirenz) blir lagt til disse primære mutasjonene i forsøk med setereluede mutanter, er dolutegravifølsomheten fremdeles uforandret (FC <2 vs villhyppvirus), unntatt ved Q148-mutasjon, hvor FC på ≥10 er sett med kombinasjoner med sekundære mutasjoner. Hos ubehandlede pasienter som har fått dolutegravir + 2 NRTI'er, er det ikke sett utvikling av resistens mot integraseklassen eller mot NRTI-klassen. Hos pasienter med tidligere terapivikt, men naive for integraseklassen, er det observert lite resistensutvikling. Ved kjent integraseresistens oppstår behandlingsavhengig integraseresistens for dolutegravir typisk hos pasienter med Q148-mutasjon i anamnesen (baseline eller tidligere). **Absorpsjon:** Absorberes raskt, median T<sub>max</sub> 2-3 timer. Mat øker graden og reduserer hastigheten av absorpsjonen. Dette kan være klinisk relevant ved visse typer integraseklasseresistens. **Proteinbinding:** >99% til human plasmoprotein, uavhengig av dolutegravirkonsentrasjonen. Fri fraksjon av dolutegravir i plasma øker ved lavt nivå av serumalbumin (<35 g/liter), som sees ved moderat nedsett leverfunksjon. **Fordeling:** Tilsynelatende distribusjonsvolum 17-20 liter. **Halveringstid:** Terminal halveringstid ~14 timer. Tilsynelatende oral clearance ca. 1 liter/time. **Metabolisme:** Metaboliseres primært gjennom glukuronidering via UGT 1A1 med en mindre CYP 3A-komponent. **Utskillelse:** 53% av oral dose utskilles uforandret i feces. Ukjent om alt eller deler av dette er uabsorbert aktiv substans eller bilær utskillelse av det glukuroniderte konjugatet som kan brytes videre ned og danne modersubstansen i tarmlumens. 32% utskilles via urin. **Pakninger og priser:** 30 stk. (boks) Vnr. 485764 kr 5991,10. **Sist endret:** 05.03.2014.

Referanser: 1. Walmsley S. et al. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1807-1818.

2. Cahn et al. *Lancet* 2013; 382: 700-708.

3. Raffi et al. *Lancet* 2013; 381: 735-743.

4. TIVICAY® (dolutegravir) Summary of Product Characteristics (SPC) februar 2014. Tilgjengelig på [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).

| Patient            | Order  | Test   |
|--------------------|--|--|
| LCANTARA, LUPE A   | C. DIFFICILE ANTIGEN/TOXIN ASSAY                   | C. DIFFICILE TOXIN ASSAY                           |
| LEMESH, APES S     | TOXIGENIC CLOSTRIDIUM DIFFICILE QUALITATIVE BY PCR | TOXIGENIC CLOSTRIDIUM DIFFICILE QUALITATIVE BY PCR |
| LVES, EMILY        | C. DIFFICILE ANTIGEN/TOXIN ASSAY                   | C. DIFFICILE TOXIN ASSAY                           |
| RENA, CAROL        | TOXIGENIC CLOSTRIDIUM DIFFICILE QUALITATIVE BY PCR | TOXIGENIC CLOSTRIDIUM DIFFICILE QUALITATIVE BY PCR |
| ALDWIN, AVID       | TOXIGENIC CLOSTRIDIUM DIFFICILE QUALITATIVE BY PCR | TOXIGENIC CLOSTRIDIUM DIFFICILE QUALITATIVE BY PCR |
| SEEL, ARNEL D      | C. DIFFICILE ANTIGEN/TOXIN ASSAY                   | C. DIFFICILE TOXIN ASSAY                           |
| STTI, HOPAS H      | C. DIFFICILE ANTIGEN/TOXIN ASSAY                   | C. DIFFICILE TOXIN ASSAY                           |
| FRAGGL, STALE      | C. DIFFICILE ANTIGEN/TOXIN ASSAY                   | C. DIFFICILE TOXIN ASSAY                           |
| LEBKOVSKY, AROSLAY | TOXIGENIC CLOSTRIDIUM                              | TOXIGENIC CLOSTRIDIUM                              |



i alle fall ikke i ”første generasjon”. Det gjelder trolig for firmaene å opprettholde et marked også i fremtiden, slik fungerer det jo, men det er neppe til beste for kunden...

Eksempler på nyttige uttrekk av data er ‘Microbiology Review’ – for eksempel med siste 3-måneders forekomst av *Cl. difficile* ved BWH (ve. oppe) og antibiotika styringsdata med kvartalsstatistikk (hø. oppe). Alt kan skreddersys i ‘Infection Control Assistant’ med detaljerte utvalgsriterier i den blå menyen.

Ved BWH fyller leger rutinemessig ut skjema (ennå ikke elektronisk) hvor alle pasienter på antibiotika vises med oppstartdato, indikasjon, en daglig markering om antibiotika kan gis peroralt, og hvorvidt en de-eskalering (til et mer smalspektret middel) er blitt vurdert etter at dyrkningssvar foreligger.

### Division of Internal Medicine

etablerte i 1998 en ‘Division of Pharmacoeconomics and Epidemiology and Pharmacoeconomics’ (forkortet DoPE) som vi dessverre ikke fikk besøkt: Som vanlig på rikholdige hjemmesider, gis en utsøkte formulering av formålet:

“(DoPE’s) mission is to bring together the various specialties of medicine, epidemiology, biostatistics, health services research, and the social sciences to evaluate the effectiveness of existing and new prescription drugs in relation to their risks and costs; to study how medications are used by physicians and patients; and to develop methods to optimize prescription drug use.”

All form for sykehusmedisinering er fokus for denne enheten, ikke bare antibiotika. De angitte ‘main achievements’ var ‘Creation, implementation, and evaluation of educational outreach programs (‘academic detailing’) to improve prescribing in primary care, teaching hospitals, and nursing homes’. Blant svært kjente navn fra litteraturen ansatt ved DoPE, skal nevnes **Sebastian Schneeweiss**, **Daniel Solomon** og **Jerry Avorn**. Det får bli neste gang at man tilbringer noen uker der...

Det er nok liten tvil om at de høyest rangerte sykehusene i USA har store fortrinn fremfor de som er lavere ansett, når det gjelder datahjelpemidler. Dette skyldes nok en spiral hvor et godt rykte genererer bedre økonomi, som så benyttes til ytterlige å bedre kvaliteten ...



i alle fall etter at ‘stakeholders’ (her i betydning aksjonærene) er tilfredsstilte. Fokus i USA er på økonomi, hele tiden!

I grafen til høyre har Calderwood et al. beregnet innsparing over 10 år på en halv milliard norske kroner etter innføring av et antibiotika styringsprogram. Og vi snakker her fortsatt ”bare” om det ene sykehuset BWH. Det som tilsynelatende skiller fra norske forhold er altså at de som sparer inn beløpet, i stor grad også får beholde pengene for å utvikle seg videre.

### **Klinisk mikrobiologi og epidemiologi**

**Deborah McCampus** og **Thomas F. O’Brian** er to nøkkelpersoner i denne avdelingen. Tre sykehusepidemiologer er ansatt ved sykehuset og tilknyttet mikrobiologisk avdeling. Tankene går til de manuelle Excel-arkene noen av oss møysommelig beregner forbruk og resistens med.

En ansatt som flere kolleger kjenner godt, er **John Michael Stelling**, utvikler av ‘WHOnet’ som er et genialt og fleksibelt system for mikrobiologisk basert epidemiologi. Det brukes av 1,100 laboratorier i sykehus, innen samfunnsmedisin, og ved næringsmiddel- og veterinærinstitutt i ca. 90 land. Særlig utbredt er det i ‘developing countries’ som et rutine laboratoriesystem (programmet er gratis...)

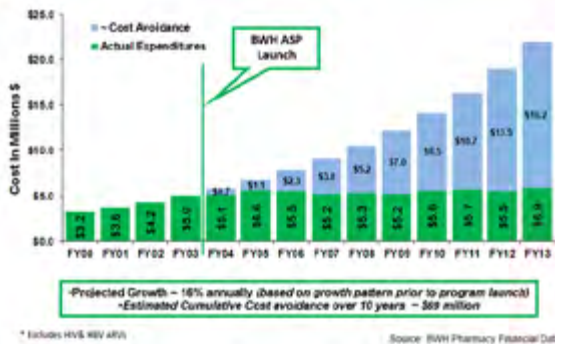
John traff vi ikke på vår ferd, men han har vært i Norge flere ganger og bl.a. Ragnhild Raastad kan vel sies å være en norsk ekspert på dette systemet. Les mer på <http://www.whonet.org/> En litt uventet opplysning på dette nettstedet er at 24 norske laboratorier oppgis å benytte WHOnet. Vi mente at ingen i Norge benyttet systemet da Calderwood spurte om dette (ha oss unnskyldt, gode venner mikrobiologer!) Men 24 laboratorier!?? Har vi overhodet så mange? Eller er veterinærbaserte, mattilsyn- og andre laboratorier medregnet?

### **Resistensmonitorering og antibiotikaretningslinjer**

Det var jo kjent for oss at sykehusleger i USA har ganske andre og større utfordringer med antibiotikaresistens enn kolleger i Norge og

*Innsparinger i antibiotikautgifter etter innføring av Antibiotic Stewardship Program i 2003 ved Brigham and Women’s Hospital, totalt \$ 69 mill.*

**Cost Avoidance Based on Pre-ASP Launch Growth of Antimicrobials**



Skandinavia. Resistensmonitorering er derfor et ‘must’ og ble utført systematisk ved alle sentra vi besøkte, så også ved BWH. Ved intensivavdelingen lå MRSA-andelen av *S. aureus* på litt over 32%, hvilket følger en nasjonal trend med reduksjon fra et nivå som lenge har ligget over 50%. Empiriske antibiotikaregimer må selvsagt ta hensyn til dette, og vankomycin er i utstrakt bruk empirisk.

Når det gjelder overvåking har vi hatt en forestilling om at aggregerte data for MRSA/ESBL er det ultimate å kunne fremstille, og kanskje kvartalsvis i beste fall. Det er da ganske fantastisk å se et system som i sanntid gir alle opplysninger om inneliggende pasienter med multiresistente bakterier, med alvorlige bakteriemier (f.eks. *S. aureus*, *Pseudomonas spp*), de som har *Cl. difficile* infeksjon, men også pasienter som f.eks. er angitt å ha utviklet nyresvikt eller å være penicillinallergikere. Kun 10% oppgitte pc-allergier er reelle, og pasientene testes ut i utvalgte tilfeller. I parentes bemerket kunne ikke Calderwood, tross dette supersystemet, på stående fot gi oss helt nøyaktige tall for proporsjoner av VRE og ESBL ved BWH. Det dreier det seg om 30-40% for VRE og mellom 20-40% for ESBL, mente han. Uansett legger de vekt på å følge opp pasienter som flagges ut i systemet blant de som til enhver tid er inneliggende.

*S. aureus* og *Candida* bakteremier blir for eksempel flagget daglig og aktivt fulgt opp av infeksjonsmedisiner. Med de komplekse resistensforhold man har, og det faktum at pasienter stadig er eldre, sykere, fetere (!) og mer immunkompromitterte, anses slik proaktiv konsultativ service å være helt essensiell.

Et tema man har interessert seg for ved BWH, er dosestørrelser. Nitide studier av litteraturen ved deres ID pharmacist (Kubiak) har avdekket at man tidligere har underdosert antibiotika ved en rekke tilstander. Dette er det tatt konsekvensen av i lokale retningslinjer som oppdateres regelmessig. Fordi man inkluderer andre spesialiteter i utarbeidelse av dem, har man nær 100% etterlevelse av disse retningslinjene ifølge Calderwood, For antibiotikaproylakse ved kirurgi gjelder dessuten at sykehus blir økonomisk straffet dersom man ikke følger de anbefalte regimene både mht. riktig antibiotikum, dose, administrasjon og korrekt timing.

### ***Mer om antibiotika styringsprogram***

En ulempe ved store, sentraliserte antibiotika styringsprogram er at forskrivning av 'non-targeted' antibiotika aldri blir vurdert. Et annet poeng som gjelder også i Norge, er at superspesialister på rett antibiotikabruk (kalles 'local champions' i USA..) er i fåtall, i alle fall ved de fleste mindre og mellomstore sykehus. Derfor bør disse prioritere utvikling og oppdatering av lokale retningslinjer.

Intervensjoner foretatt i ettertid, som ved den anbefalte prospektiv audit med tilbakemelding til forskriver, betyr mange dager med feilbruk av antibiotika før endringer finner sted. BWH har sammen med tre andre sykehus gått nye veier for å fremme riktig antibiotikabruk 'at the point of prescription'. I en pilotstudie har man lagt stor vekt på å gripe inn når forskrivningen skjer, og ikke bare påpeke suboptimal praksis i ettertid.

Man postulerte at kontroll med rett antibiotikabruk kan ivaretas av helsearbeidere som til enhver tid er nær pasientene. Ved aktivt å involvere helsearbeidere med behandleransvar, blir de mer

bevisste; diskusjoner blir satt i gang og rasjonelle vurderinger foretatt. 'Real-time' ! Man får større eierforhold til antibiotika styringsprogrammet enn bare gjennom besøk av et ASP-team.

Prinsippene for et lokalt ASP-verktøy ble adaptert fra CDC, og er som følger:

- Forskrive korrekt antibiotika raskt, i korrekt dose og varighet, basert på lokale og nasjonale retningslinjer.
- Ta hensyn til de lokale antibiotika resistensforhold.
- Utføre adekvat mikrobiologisk prøvetakning og andre diagnostiske analyser.
- Dokumentere dose, varighet og indikasjon for alle forskrivninger.
- Foreta antibiotika revurdering ('time out') for eksempel etter 48 timer for å strømlinjeforme terapi / de-eskalere til mer smalspektret terapi, og vurdere overgang fra iv til peroral behandling.

Pilotstudien ble gjennomført ved mindre enheter (150–398 senger) ved fire universitetssykehus. Sykehusene valgte selv hvilke medarbeidere de anså best egnet for å anvende metoden: to benyttet farmasøyt, ett de forskrivende legene og ett brukte sykepleier. Disse fulgte et flytdiagram som inneholdt alle elementene over, og var utformet som et praktisk verktøy. Verktøyet ble evaluert for egnethet over en 30 dagers periode.

96% av 174 pasienter på antibiotika ble vurdert ved hjelp av verktøyet. I en spørreundersøkelse ble verktøyet vurdert å være lett eller ganske lett anvendelig av 78% av brukerne, mens kun 11% fant det noe vanskelig i bruk. I sykehus hvor forskrivende leger benyttet verktøyet som ledd i vanlig arbeidsflyt, ble kun 5% av forskrivningene modifisert, mens hele 40% av forskrivninger ble justert i sykehus der kliniske farmasøytter hadde ansvaret!

Calderwood pekte på at EHR (Electronic Health Records) har et stort potensial for å 'bake inn' flere av disse tiltakene – for eksempel å angi indikasjon for forskrivning – i et automatisert elektronisk system, og at dette er i ferd med å bli gjort. Et stort system i USA, EPIC, har en

vesentlig markedsandel av EHR systemer og Johns Hopkins har nylig kjøpt dette. BWH vil også gjøre det i nær fremtid. Bedre moduler for praktisk kvalitetsarbeid – inkludert smittevern og



antibiotikastyring – blir da en realitet.

**Johns Hopkins** er den hellige gral for oss som er vokst opp med 'The Antibiotic Guide'... og som på smittevernsamlinger hjemme i furet værbitt har hørt størrelser som Trish Perl og andre gi glimrende foredrag. Trish lyktes det oss dessverre ikke å få en avtale med, og øvrige smittevern avtaler ble noe amputert grunnet snøstormvarsel på vårt avtalte hovedbesøk i **Department of Hospital Epidemiology and Infection Control**. Alle møter ble avlyst fordi man antok at mange ikke ville komme seg på jobb. Crazy! I Baltimore er det en elendig beredskap for vinterføre; man har angivelig ikke noe sted å gjøre av snøen...

**Sara Cosgrove** er definitivt 'key person' ved smitteverndivisjonen og har sørget for solid forankring av alle smitteverntiltak i ledelsen ved sykehuset. En annen internasjonalt kjent medarbeider er Pranita Tamma (som dessverre var bortreist under vår visitt) og de to har bl.a. skrevet lærebøker og store reviews om moderne Antibiotic Stewardship Programs (ASPs).

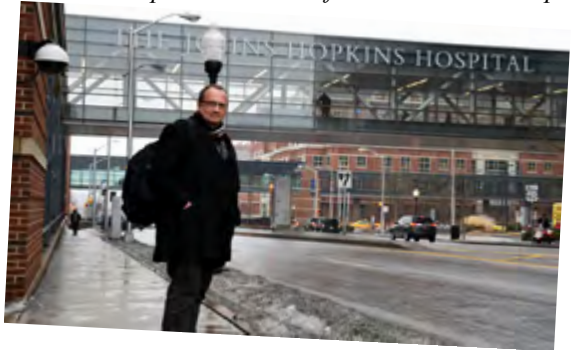


Sara Cosgrove

Se bl.a. Tamma, P.D. and Cosgrove, S.E. *Antimicrobial stewardship*. *Infect Dis Clin*

*North Am 2011; 25(1):245-260.*

En annen artikkel som bør være obligatorisk lesning er Cosgrove, S. E., et al. *Guidance for the knowledge and skills required for antimicrobial stewardship leaders*. *Infect Control Hosp*



*Epidemiol 2014;35(12):1444-1451.*

### ***Antibiotika styringsprogram ved John Hopkins***

Bruk av visse antibiotika er ved Johns Hopkins belagt med restriksjoner på samme måte som ved Brigham and Women's Hospital i Boston. Leger som vil forskrive disse, må bruke en mobil 'app' kalt 'PING' og fylle ut en 'Approval Form'. Melding mottas av klinisk farmasøyt '-ID Consult'- som eventuelt konferer med infeksjonsmedisiner før forskrivningen godkjennes. To farmasøyter er engasjert i PING og tjenesten er aktiv fra 08 - 22. I alt er 40 kliniske farmasøyter ansatt ved sykehuset. Man gjør medikamentgjennomgang ved ankomst og ved utreise på de aller fleste pasienter. Dette er del av bestrebelsen for gode 'transitions of care' – et nytt 'buzz-word' ved sykehuset.

Dr. Cosgrove understreker at mens rasjonell, ambulant antibiotikaforskrivning i stor grad handler om å utdanne pasientene, er dette i mindre grad aktuelt i sykehus. Der er i hovedsak de forskrivende legene målgruppen for såkalt 'academic detailing', dvs. utdanning gjennom diskusjoner (ideelt en-til-en eller en-til-få) om aktuelle pasienter. Problemet i USA – som nær sagt overalt – er at det er for få infeksjonsspesialister blant leger, og i enda større grad blant farmasøyter, til å drive fullverdige



*Jon Birger og Jettmund med klinisk farmasøyt og "PING"-medarbeider Kate Dzintars ved Johns Hopkins*

ASP. Derfor finnes slike stort sett ved tertiære sentra / universitetssykehus. Som følge av dette har man i økende grad interessert seg for om andre yrkesgrupper kan arbeide for mer rasjonell antibiotikabruk. Farmasøyer er svært aktuelle, men minst én person i teamet må være en lege. Stikkord er engasjement ('passion') og i tillegg må teammedlemmene være respektert av kolleger og ha et godt forhold til sykehusledelsen.

Dr. Cosgrove mener at fokus på kostnader bør nedtones, slik at ikke alle tiltak bare har fokus på å spare penger (selv om dette ofte er en positiv bi-effekt). Første aktivitet når man går i gang med et ASP, må være å finne ut *om*, og i så fall, *hvor* i institusjonen man har et problem. Dersom problemet 'energizes you and you want to work on it' som hun sier, bør man om mulig skaffe basisdata. En fordel i oppstarten er selvsagt å fokusere på 'the low-hanging fruits' og gjerne ta grep som gir innsparinger i penger eller arbeidstid (uten at dette som sagt skal være en hovedsak). En kardinalfeil er å starte med intervensjoner rettet mot svært hyppig anvendte antibiotika ('your workhorse antibiotics')—det vil raskt slite ut deg og teamet ditt, masse ressurser går med, du vil ikke se skogen for bare trær og neppe noen stor effekt. En intervensjon med rask overgang fra intravenøs til peroral antibiotikabehandling, en derimot en åpenbar "vinn-vinn situasjon" med bedret sikkerhet for pasientene og samtidig markant innsparing i arbeidstid for sykepleierne.

Et annet felt vel verd å se på, er asymptomatisk bakteriuri. Feil antibiotikabruk er svært utbredt og det finnes samtidig klare kriterier for å intervensere. Intervensjoner der det finnes entydige retningslinjer for behandling (f.eks. samfunnsnervet pneumoni og intraabdominale

infeksjoner) gir etter Sara's mening en bedre effekt enn å bare å intervensere i forhold til definerte antibiotika. Klinikere forholder seg lettere til dette, og vil ikke så lett føle at man er ute etter å innskrenke deres 'frihet til å forskrive'.

Vi besøkte **Division of Infectious Diseases**, hvor professor og kollega infeksjonsmedisiner **Stuart C. Ray** viste oss rundt. Mye liknet norske forhold på sengepostene, litt overfladisk sett. Det gjorde inntrykk å få vite at AIDS-pasienter utgjør omtrent halvparten av inneliggende pasienter til enhver tid. Et resultat av at store grupper 'homeless' og ubemidlede ikke oppsøker lege, før de blir plukket opp av 'social welfare' og veldedige organisasjoner (i beste fall). Spekteret av soppsykdommer er også et ganske annet enn i Norge, en AIDS-pasient med *Coccidioides immitis* som responderte dårlig på behandling opptok Ray sterkt.



*Doktor Ringstad i samtale med professor Stuart C. Ray, Div. of Infectious Diseases*

Infeksjonsdivisjonen har over 400 ansatte og er den største i indremedisinsk avdeling. Forskningen er i hovedfokus, og forskningsbudsjettet er årlig ca. \$ 50 millioner.....

# Endokardittregister i Nord

Av Vegard Skogen og David Johansen

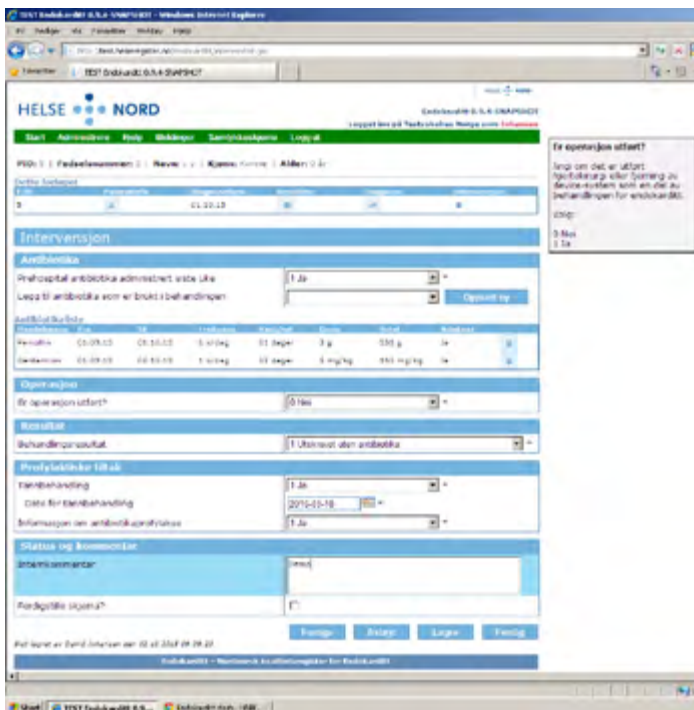
Det blir nå etablert Nordnorsk Kvalitetsregister for Endokarditt. Registeret blir å gjelde for alle de 12 sykehusene i Helse Nord. Initiativet kommer fra fagmiljøet ved Universitetssykehuset Nord-Norge, men er et samarbeid med samtlige helseforetak i Helse Nord. Kvalitetsregisteret er utviklet sammen med Helse Nord IKT og Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE). De to sistnevnte miljøer har kompetanse og erfaring med etablering av lokale-, regionale -, nasjonale-, og internasjonale kvalitetsregistre. Registeret har etablert en styringsgruppe, bestående av fagpersoner fra samtlige helseforetak i landsdelen. Fagpersonene representerer sentrale fagdisipliner i behandling av endokardittpasienter, som infeksjonsleger, kardiologer og hjertekirurg. I tillegg er registeret faglig forankret i Helse Nord RHF.

En retrospektiv gjennomgang av endokarditt forløp ved UNN Tromsø i perioden 2006- 2008 viste lite tilfredsstillende behandlingsresultater og behovet for et register ble synliggjort. Basert på data fra Norsk pasient register fant SKDE tilsvarende behandlingsresultater for perioden 2008- 2012. Resultatene fra disse undersøkelsene viste blant annet at dødeligheten var 20-25 % mot det Svenske registeret som oppgir 10-12 %. SKDE rapporten synliggjorde også behovet for bedret pasient logistikk for endokarditt pasienter i Nord Norge. Behovet for et prospektiv kvalitetsregister ble støttet av SKDE rapporten.

Registeret er i stor grad basert på det svenske endokarditt register, som ble etablert i 1995. Nordnorsk Kvalitetsregister

for Endokarditt er et nettbasert register som gir mulighet på en oversiktligmåte å samle detaljerte variabler for hele pasientforløpet inkludert oppfølgingen uten at det virker overveldende for bruker. Endokardittregister er samtykkebasert og fikk konsesjon fra Datatilsynet 8/5-15 med enkelte forbehold som i disse dager klargjøres. Det er i Helse Nord RHF behov for økt bevissthet rundt endokarditt i alle ledd av behandlingkjeden. Dette med tanke på fokus på tidlig diagnose, riktig antibiotika og vurdering av tidlig kirurgi og korrekt behandlingsnivå.

En har fått gode råd og tilbakemeldinger fra Jon Birger Haug i Helse Sør-Øst RHF samt Stina Jordal og Haakon Sjursen fra Helse Vest RHF som har hatt mulighet til å gå gjennom registeret. Det jobbes nå med å ferdigstille og lansere Nordnorsk Kvalitetsregister for Endokarditt.





I den forbindelse vil vi takke Infeksjonsforeningen for økonomisk støtte til undervisning og lansering av registeret ved de 12 sykehusene i Helse Nord. Nordnorsk kvalitetsregister for endokarditt ble initiert primært som et regionalt register, men vi er selvfølgelig positive til å la dette være en pilot med sikte på å etablere et nasjonalt kvalitetsregister.

## Møtekalenderen



### 2015

**The Liver Meeting**, 13.-17. november - San Francisco, USA. <http://www.aasld.org/events-professional-development/liver-meeting-2015>

**The Liver Meeting 2015 (AASLD)**, 13.-17. november - San Francisco, California. <http://www.aasld.org/events-professional-development/liver-meeting>

**9th World Congress on Pediatric Infectious Diseases**, 18.-21. november - Rio De Janeiro, Brazil. <http://wspid.kenes.com/>

**3rd International Conference on HIV/AIDS, STDs & STIs**, 30. november-2. desember - Atlanta, USA. <http://eventegg.com/hiv-aids-2015-atlanta/>

### 2016

**17th International Congress on Infectious Diseases**, 2.-5. mars - Hyderabad, India. <http://www.isid.org/icid/>

**HIV Drug Therapy 2016**, 23.-26. oktober - Glasgow, Skottland. <http://hivglasgow.org/>

**26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2016)**, 9.-12. april - Istanbul, Tyrkia <http://www.eccmid.org/>

**The International Liver Congress (EASL)**, 13.-17. April 2016 - Barcelona, Spania <http://www.easl.eu/discover/events/international-liver-congress>

**4th International Congress on Bacteriology and Infectious Diseases**, 16.-18. mai - San Antonio, USA. <http://bacteriology.omicsgroup.com/>

**Vårmøtet NFMM/NFIM**, 2.-3.juni - Sandefjord, Norge. Arrangør: Mikrobiologisk avd. Sykehuset i Vestfold <http://bit.ly/1VHzCF6>

**2nd International Conference on Retroviruses & Novel Drugs**, 30. juni-1. juli - Cape Town, Sør-Afrika. <http://retrovirus.conferenceseries.com/#sthash.dsAyhuJ3.dpuf>

**2nd World Congress on Infectious Diseases**, 25.-27. august - Philadelphia, USA. <http://infection.omicsgroup.com/>

**2nd International Conference on Influenza**, 12.-14. september - Berlin, Tyskland. <http://influenza.conferenceseries.com/#sthash.puYQT1Z3.dpuf>

**4th International conference on HIV/AIDS, STDs & STIs**, 3.-5- oktober - Miami, USA. <http://hiv-aids-std.conferenceseries.com/#conference2016>

**4th International Conference on Epidemiology and Public Health**, 3.-5. oktober - London, UK. <http://epidemiology.conferenceseries.com/#sthash.nM5GxTJt.dpuf>

**2nd International conference on Flu**, 17.-19. november - San Francisco, USA. <http://flu.conferenceseries.com/>

# Våre infeksjonsavdelinger

*pest-POSTEN* presenterer i hvert nummer små og store norske infeksjonsavdelinger og seksjoner, alle med sitt særpreg men med en fellesnevner som er dyktig og engasjert personell. Nå er det bæringenes tur, og Bærum sykehus har en stolt tradisjon innen infeksjonsmedisin fra langt tilbake i tid.

For ikke å "tvære det for langt" i presentasjonen av Vestre Viken HF tenkte redasjonen først å dele dette nummeret mellom Bærum og Ringerike sykehus. Men et tidlig og fyldig innlegg fra førstnevnte rettfærdiggjorde fullt enefokus på det store lokal- og akuttsykehuset for Asker og Bærum, tross alt et av de tettest befolkede områdene i landet. Stabæk er på sikker 2. plass i vår edleste herrefotballdivisjon, "riktig" regjering er på plass (?)... – Likevel, selv med sitt store nedslagsfelt er en varslet sykehusplan kilde til viss usikkerhet omkring akuttfunksjoner ved sykehuset, leser vi i kollega "Budstikka"...



*Bærum sykehus er nå en del av Helseforetaket Vestre Viken og er også et av landets største lokalsykehus. Vi har om lag 180 000 mennesker i vårt nedslagsfelt, som er kommunene Asker og Bærum.*

*Sykehuset ligger flott til i åsen over Sandvika, og fra sørfløyen kan en skue langt utover fjorden.*

*Sykehuset er bygget i tre etapper, den eldste delen er fra 1924. I 1982 kom "høy"-blokken, og siste utbygging sto ferdig i 2006. I denne nye fløyen er det infeksjonsseksjonen holder til.*



Det har siden "tidenes morgen" – les: midten av 1980-tallet, vært infeksjonskompetanse på Bærum sykehus. I to perioder (1986 og 1989) var Bjørn Myrvang ansatt og derved sykehusets første infeksjonsmedisiner. Fra tidlig 90-tall var Aira Bucher eneste infeksjonsspesialist før man ansatte en spesialist til mot slutten av 1990-tallet. Den tredje stillingen kom etter 2004 da en så et økt behov for infeksjonsmedisin ikke minst p.g.a utfordringer innen smittevern.

De første årene gikk tiden mest med til å overvåke/veilede kollegaer innen antibiotikabruk. Infeksjonspasienter lå på sengepost sammen med pasienter med andre medisinske diagnoser. Først i 2006 ble infeksjon en egen seksjon og fikk egen sengepost.

Infeksjonsseksjonen er en seksjon under medisinsk avdeling som har i underkant av 100 senger fordelt på fire sengeposter og en observasjonspost. I tillegg har avdelingen intensivsenger. Medisinsk avdeling er godkjent som gruppe I sykehus for indremedisin, og dessuten er avdelingen ISO sertifisert. Avdelingen har en egen forskningsseksjon, men beklageligvis er det for tiden lite bidrag fra infeksjonsseksjonen. Vi har som mål å kunne bidra her.

Den første du møter når du går ut av heisen i etasje 5+, er Hanne, vår uunnværlige postsekretær! Hun gjør alt vi legene ikke gjør!

Seksjonen består av en sengepost og poliklinikk, og holder altså til i nybygget fra 2006. Sengeposten har 8 enerom med eget bad og 8 isolat. Fire av disse isolatene er godkjente luftsmitteisolat, og er de eneste i hele Helseforetaket. Det innebærer at vi tar over pasienter fra de andre tre sykehusene i Vestre Viken, når det er behov for luftsmitte. I praksis blir det først hvis der man anser smitterisikoen for stor, som f.eks. ved kavernøs lungetuberkulose. På isolatene kan det legges to pasienter, enten for kohortisolasjon, eller som dobbeltrom når isolasjon ikke er nødvendig.



*Vår postsekretær Hanne*



*Infeksjonsdaktorene, Else Johanne og Jan*

Vi er tre overleger, **Else Johanne Rønning** som er seksjonsoverlege, **Jan Svendsen** og **Joan L Ravn** (som ikke var på jobb da vi tok bildet til venstre). Vi drifter sengepost, poliklinikk i tillegg til mye tilsyn samt både interne og ikke minst eksterne konsultasjoner.

Vi er så heldige at vi har en B-gren stilling i infeksjon, og seksjonen er bemannet med 2 **LIS-legger**, der vi har praktisert at begge går i B-gren stillingen da det aldri er mer enn en på sengepost av gangen. Dette gir mer ansvar både til B-gren kandidat og til overlegene.

I tillegg har vi også **turnusleger**. Det betyr at for det meste er det to underordnede leger på post/poliklinikk, men så var det avvikling av ferie, permisjoner etc, som gjør at minst en av overlegene går visitt hver dag.

På **infeksjonsmedisinsk sengepost** ligger pasienter med infeksjonssykdommer, fordelt etter egne retningslinjer. Det betyr at det også på de øvrige medisinske sengeposter vil være innlagt pasienter med infeksjonssykdommer, som ofte krever tilsyn/oppfølging av infeksjonsmedisiner. Vi har nesten alltid > 100 % belegg, og hadde inntil sist vinter også pasienter liggende på korridor samt på behandlingsrommene. Det ble det slutt på, etter VRE-utbruddet .... Etter dette har vi bare hatt innlagte pasienter på sengerom, og kan da ha inntil 24 pasienter, dersom ikke isolatene brukes som det de er bygget som.

**Infeksjonsmedisinsk poliklinikk** drives i samme arealet som sengepost, og består av 2 behandlingsrom samt et behandlingsisolat. Isolatet brukes primært til håndtering av polikliniske pasienter der isoleringstiltak er nødvendig. I dag i all vesentlighet til utføring av indusert sputum, som ledd i utredning av tb. Vi har lagt inn ønske om å bygge om, slik at dette behandlingsisolatet blir et ordinært luftsmtteisolat. Samtidig skal et annet rom bygges om til sykepleierkontor med egnet avlukke til indusert sputum. Slik vil vi øke isolasjonskapasiteten og samtidig drive mer effektiv poliklinikk.

Ved poliklinikken vår, som mye styres av sykepleiere, kommer det hver dag pasienter. Det dreier seg om nærmest alt innen infeksjonsmedisin, bl.a. virale hepatitter, HIV, tuberkulose, borreliose, kronisk utmattelse, oppfølging av kompliserte pneumonier, osteomyelitter, endokarditter mm.

Når det gjelder hepatitt C, har vi behandlet dette siden 1993, da all behandling fulgte protokoller i studier. Det tok mange år som vi vet før behandlingen var godt etablert.

Fra 1.5.13 har vi overtatt ansvaret for utredning av latent tb i våre kommuner, noe som tidligere ble gjort ved Ullevål. Dette utgjør i dag en stor del av vår poliklinikk –ca 30 nyhenviste/måned. Av disse pasientene tas det indusert sputum (av alle -også de med negativt rtg thorax), i tillegg til legevurdering med klinisk undersøkelse. Vi gjør ikke sjelden funn – også hos pasienter uten lungefunn. Denne utredningen krever mye ressurser, uten at vi kan si at vi har fått tildelt noe ekstra... Vi har blitt noen racere i å måtte bruke tolk!

Vi har også etablert god praksis med å gi pasienter som skal ha iv antibiotika, poliklinisk behandling. Enten det er daglige infusjoner eller ab gitt som antibiotikaball. Disse pasientene møter sykepleier daglig, og lege en gang pr uke.

Vi har ilet et år ca 3000 polikliniske konsultasjoner.

Ved **infeksjonsseksjonen** behandles pasienter med et bredt spektrum av infeksjonssykdommer, hvorav en del også dreier seg om importsykdommer da vi bl.a. har pasienter fra asylmottak samt at befolkningen har en stor grad av reisevirksomhet.

På Bærum har vi i alle år hatt et godt samarbeid med **mikrobiologisk avdeling** på sykehuset. Denne avdelingen har 2 overlege- og to LIS-stillinger. Vi tilstreber å gå innom "laben"



*Infeksjonssykepleierne Wenche og May*

hver dag etter morgenmøtet, som også bidrar til å styrke samarbeidet. Vi har også hatt felles undervisning de siste årene, som jo gir mulighet for større fagdiskusjoner.

Laboratoriet tilbyr det meste av mikrobiologisk diagnostikk, enten lokalt på Bærum eller i Drammen. Det hender likevel vi må sende prøver ut av huset, bl.a. til OUS for f.eks. tb diagnostikk, samt serologi til diverse referanselaboratorier.

Sammen går mikrobiologer og infeksjonsmedisinere visitt på intensiv, tre ganger pr uke.

Samarbeidet med **smittevern**avdelingen har i alle år vært unik på Bærum sykehus. Avdelingen består av smittevernoverlege, hygienesykepleier,

infeksjonsmedisinere 20 % og spesialrådgiver. I **smittelunsjen** møtes infeksjonsleger, mikrobiologer og smittevern. Et ukentlig fenomen der det meste innen infeksjon, mikrobiologi og smittevern diskuteres.

Hvis ombyggingen vår blir innvilget ser vi for oss en bedre oppfølging av kronikerne våre, da sykepleier får et eget kontor/rom for bl.a. samtaler. Dessuten vil vi oppnå en mer effektiv utredning av pasienter med latent tuberkulose – en gruppe vi kommer til å se stadig mer av.

---\*\*\*---

## BOKANMELDELSE

Vår gode kollega Bjarne Bjorvatn (se også *pest-POSTEN* nr. 4/2011 side 12) har ganske alene prestert en meget innholdsrikt og delikat bok om vaksiner. Det er en mangel på oversiktlige og oppdaterte bøker om dette emnet på norsk. Dette er ikke en bok om praktisk vaksinasjon, ei heller er det fokusert spesielt på norske forhold. Bjarne har vektlagt det globale helseaspektet og med hans mangeårige erfaring i internasjonalt infeksjonsforebyggende arbeide, blant annet fra WHO, har han en betydelig oversikt og innsikt i emnet.

Stoffet formidles på en fremragende måte til leseren, språket er lett og ledig, oppbyggingen av kapitler følger en konsis mal og boken har en delikat layout. Det er rikelig fargede illustrasjoner og bilder, boken er solid innbundet og har en kvalitet som forbindes med langt mer kostbare publikasjoner.

Innholdet er beregnet på ulike helseprofesjoner som ”tillegglitteratur”, men selv om mikrobiologiske aspekter er for knapt behandlet til å dekke medisinstudenters behov er de enkelte sykdomstilstander og tilhørende vaksiners indikasjon, virkemåte, effekt og bivirkninger utfyllende redegjort for. Hvert kapittel avsluttes med en kunnskapstest og et avsnitt kalt ”Aktuelle tema knyttet til...” der forfatteren gir nyttige og innsiktsfulle kommentarer til temaet.

Undertittelen ”En forbannet velsignelse” er myntet på den nøkterne og objektive drøftingen av argumenter som bringes til torgs av ulike vaksineskeptikere og -motstandere. Skeptikere vil ha nytte av å lese boken, og motstandere i og for seg også – men det er vel tvilsomt om disse ønsker



å forstyrre sitt verdensbilde med den saklige informasjonen som gis. For spesialister i infeksjonssykdommer vil det alltid være noe å lære. Boken er uansett en fryd å lese, velskrevet som den er. Anbefales!

Nettpris 349.- (www.ark.no)

431 sider, innbundet

Portal forlag 2015

Språk Bokmål

ISBN 9788283140446

- Jon B. Haug

## Et kongressminne VII

Jeg har hatt gleden av å besøke Sør-Amerika flere ganger, og har møtt utrolig mange smilende mennesker av ulike raser/blandingsraser, som lever i fred med hverandre. Mitt første besøk var i 1988 da jeg deltok på en tropemedisinsk kongress i Rio de Janeiro. Jeg husker godt kongressen, men opplevelser utenfor kongressenteret, i og utenfor Rio, sitter selvsagt nå 27 år etterpå, best i minnet.

Jeg overvar en fotballkamp på Maracana stadion, Brazils største fotballstadion. Støyen og jubelen var øre-døvende, og det et minne for livet.

Tre år seinere, i januar 1991, samlet a-ha 198000 publikummere på Maracanã stadion

Jeg badet i store bølger på Ipanema og Copacabana, hvor alle, som eier en badebukse, kan bade, sprade og spille fotball. Ingen «privat eiendom» - skilt. Menn i Brasil er angivelig mer opptatt av kvinnenes baksider/bakender en av deres forsider, og kvinnene kler seg deretter.



*Bjørn Myrvang*

En dag dro jeg 40 km innover landets fra Rio - til Petropolis, hvor keiser Don Pedro II hadde sin sommerresidens på 1800-tallet. Er det for varmt i Rio, kan du, som keiseren, reise til dette vakre området og besøke denne bygningen som nå er museum.



### **HUSK:**

**pest-POSTEN siste nummer, samt de fleste eldre utgaver, kan leses på internett:**

**[www.pestposten.no](http://www.pestposten.no)**



# BE THE ONE

WHO CAN CHANGE WHAT'S POSSIBLE

For your F0 to F4 compensated cirrhosis GT1 patients<sup>a</sup>:

## CURE.

- ▲ Up to **99%** cure in HCV GT1 patients<sup>1,b,c</sup>
  - Consistently high cure rates of 94-99% across phase 3 pivotal studies<sup>1</sup>

## DON'T COMPROMISE.

- ▲ **99%** completed regimens of up to 12 weeks<sup>1</sup>
  - ≤1% of patients discontinued treatment with HARVONI due to adverse events<sup>1</sup>
- ▲ **ONE** pill, once a day<sup>1,d</sup>
  - The first and only Single-Tablet Regimen for the majority of HCV GT1 patients<sup>1,d</sup>

✓ IFN free

✓ RBV free<sup>d</sup>

✓ PI free

*Albert Einstein*

Albert Einstein used with permission of the HUJ/GreenLight

<sup>a</sup>As assessed by the Metavir fibrosis stage scoring system.

<sup>b</sup>HARVONI is indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults. 99% cure rates were observed in the ION-1 study in previously untreated HCV GT1 patients treated with HARVONI for 12 weeks. Across the ION studies, SVR rates between 94-99% were observed in HCV GT1 patients treated with HARVONI for 8-24 weeks. 99% of patients completed regimens of up to 12 weeks.<sup>1</sup>

<sup>c</sup>EASL define cure as SVR12.<sup>2</sup>

<sup>d</sup>HARVONI offers a single-tablet, ribavirin-free regimen for the majority of HCV GT1 patients, excluding those with decompensated cirrhosis, or who are pre- or post-liver transplant.<sup>1</sup>

**NEW**  
**HARVONI** ▼  
ledipasvir/sofosbuvir  
90 mg / 400 mg tablets

## C

### ▼ Harvoni «Gilead»

**Antivi alt middel.** ATC-nr.: J05A. **TABLETTER, filmdrasjerte 90 mg/400 mg:** Føve tablett inneh.: Ledipasvir 90 mg, sofosbuvir 400 mg. **Indikasjonen:** Behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne. For aktivitet som er spesifikk for hepa- titt C-virus (HCV) genotype, se SPC. **Behandling:** Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring med behandling av pasienter med CHC. **Voksne:** 1 tablett daglig. Bør brukes i kombinasjon med ribavirin hos visse pasientgrupper (se Felleskatalogtekst). **Anbefalt behandlingsvarighet: CHC genotype 1 eller 4:** Uten cirrhose: 12 uker, 8 uker kan vurderes ved tidligere ubehandlet genotype 1, 24 uker bør vurderes hos tidligere behandlede pasienter med usikre alt. for rebehandling. Modkompensert cirrhose: 24 uker, 12 uker kan vurderes for pasienter som vurderes å ha lav risiko for sykdomsprogressjon, og som har alt. for rebehandling. Modkompensert cirrhose eller før/etter levertransplantasjon: 24 uker, kombinert med ribavirin (relativ effekt av 12 og 24 ukers behandling ikke er fastslått). Behandlingen bør styres etter vurdering av individuell fordel/risiko). **CHC genotype 3 med cirrhose og/eller tidligere mislykket behandling:** 24 uker, kombinert med ribavirin (relativ effekt av 12 ukers regime med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, sammenlignet med 24 ukers regime med sofosbuvir + ribavirin er ikke undersøkt). Anbefalingene gjelder også ved hiv-ko-infeksjon. **Uteglemt dose:** Dersom 1 dose glemmes og det er gått <18 timer, skal uteglemt dose tas så snart som mulig og deretter ta neste dose til vanlig tid. Ved oppkast <5 timer etter inntak skal en ny tablett tas. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:** Ingen dosejustering nødvendig ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» grad A, B og C). Sikkerhet og effekt er fastslått ved dekompensert cirrhose. Behandlingsvarighet hos pasienter som venter på levertransplantasjon bør styres etter vurdering av individuell fordel/risiko. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ingen dosejustering nødvendig ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og dosering er ikke fastslått ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR <30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) eller terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse. Ved kombinasjon med ribavirin, se Felleskatalogteksten for ribavirin ved kreatininclearance (CICR) <50 ml/minutt. **Barn og ungdom <18 år:** Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. **Eldre:** Ingen dosejustering nødvendig.

**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Samtidig

bruk av rosuvastatin eller johannesurt (prikkperikum).

**Forsiktighetsregler:** Skal ikke gis samtidig med andre legemidler som inneholder sofosbuvir. Kliniske data som støtter bruk ved HCV-genotype 3 og 4 er begrenset. Skal ikke brukes ved HCV-genotype 2, 5 og 6 da effekt ikke er undersøkt. **Behandling av pasienter tidligere eksponert for HCV direktevir-kende antivirale midler:** Resistensseleksjon overfor NS5A-mutasjoner som reduserer følsomhet for ledipasvir er sett hos de fleste som mislykkes med behandling. Begrenset data indikerer at slike NS5A-mutasjoner ikke går tilbake ved langvarig oppfølging. Ingen data støtter effekt av rebehandling med regime som inneholder NS5A-hemmer, etter mislykket ledipasvir/sofosbuvir-behandling. Ingen data støtter effekt av NS3/4A-proteasehemmere etter tidligere mislykket behandling med regime som inneholder NS3/4A-proteasehemmer. Slike pasienter kan være avhengig av andre legemiddelklasser for behandling av HCV-infeksjon. Lengre behandling bør derfor vurderes for pasienter med usikre alternativer for påfølgende rebehandling. **Brak sammen med visse hiv-antiretrovirale regimer:** Økt tenofovireksponering er påvist, særlig ved bruk sammen med et hiv-regime som inneholder tenofovir og en farmakokinetisk forsterker (ritonavir eller kobicostat). Risiko/fordel ved samtidig bruk bør vurderes, spesielt ved økt risiko for nyredysfunksjon. Pasienten bør overvåkes for tenofovirrelaterte bivirkninger. Se Felleskatalogtekster for nevnte legemidler/kombinasjoner mht. nyreovervåkning. Ingen data om bruk ved HCV/HBV-ko-infeksjon foreligger. Inneholder paraoransje FCF aluminiumslakk (som kan gi allergiske reaksjoner) og laktose. Bør ikke brukes ved sjelden, arvelig galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon. Har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men pasienten bør være oppmerksom på at tretthet kan forekomme.

**Interaksjoner:** Samtidig bruk av johannesurt (prikkperikum) er kontraindisert, da terapeutisk effekt av ledipasvir/sofosbuvir kan reduseres. Samtidig bruk av rosuvastatin er kontraindisert, da konsentrasjonen av HM-CoA-reduktasehemmere (statiner) kan øke betydelig, noe som øker risikoen for myopati og rbdomyolyse. Ved samtidig bruk av andre statiner skal redusert statindose vurderes og tett overvåkning av statinbivirkninger iverksettes. Følgende P-gp-induktorer bør ikke brukes samtidig pga. mulig redusert effekt av ledipasvir/sofosbuvir: Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, okskarbazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin og ritonavirforsterket tipranavir. Ledipasvir/sofosbuvir bør ikke

brukes samtidig med simeprevir, da terapeutisk effekt av alle de 3 legemidlene kan øke. Legemidler som øker gastrisk pH forventes å redusere ledipasvirkonsentrasjonen. Syrenøytraliserende midler bør tas 4 timer før/etter Harvoni. H2-reseptorantagonister kan tas samtidig/før/etter Harvoni ved doser tilsv. famotidin 40 mg 2 ganger daglig. Protonpumpehemmerdoser tilsv. omeprazol 20 mg kan tas samtidig/etter, men ikke før Harvoni. Digoksin-konsentrasjonen kan øke ved samtidig bruk, og forsiktighet og overvåkning av terapeutisk konsentrasjon anbefales. Overvåkning for tegn på blødning og anemi, inkl. koagulasjonstest, anbefales ved samtidig bruk av dabigatran. **Visse hiv-antiretrovirale regimer:** Økt tenofovireksponering er påvist, særlig ved bruk sammen med et hiv-regime som inneholder tenofovir og en farmakokinetisk forsterker (ritonavir eller kobicostat), se Forsiktighetsregler. Se SPC for kombinasjon med andre anti-virale midler.

**Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet:** Bør ikke brukes under graviditet. Ved kombinasjonsterapi med ribavirin, må ekstrem forsiktighet utvises for å unngå graviditet. Fertile kvinner/deres mannlige partnere må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i en periode etter behandlingen, se Felleskatalogteksten for ribavirin. **Amming:** Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Skal ikke brukes ved amming. **Fertilitet:** Ukjent om fertilitet påvirkes.

**Bivirkninger: Svært vanlige (≥1/10):** Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Trett-het.

**Pakninger og priser:** 28 stk. (flaske) Vnr 573382.

Pris (15 Jan 2015): NOK 175 260,90 (AUP inkl 25% MVA). Kostnadsfritt i henhold til blåreseptforskriften/smittevernloven.

**Basert på SmPC godkjent av SLV:** 11/2014

For fullstendig preparatomtale (SmPC) se legemiddelverket.no

▼ Etter godkjenning av markedsføringsstillatelsen er dette legemidlet underlagt særlig overvåking, som vist ved den omvendte svarte trekanten. Enhver mistenkt bivirkning av Harvoni skal rapporteres til Gilead via e-post til Nordics.SafetyMailbox@gilead.com eller på +46 (8) 505 718 00 og/eller til Statens legemiddelverk i samsvar med det nasjonale meldesystemet. www.legemiddelverket.no/meldeskjema

## References

1. HARVONI Summary of Product Characteristics, November 2014. 2. EASL Clinical Practice Guidelines. April 2014. Available at: <http://www.easl.eu/-newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014>.

HAR/NO/15-02/PM/1095



## VEILEDNING FOR FORFATTERE

Innholdet i *pest-POSTEN* i form av referater, artikler, kunngjøringer og meningsytringer er nesten utelukkende basert på bidrag fra leserne, dvs. foreningens medlemmer. Manuskriptene ønskes levert i Word tekstbehandlings-format, eller skrevet i DOS (ASCII) format. Bruk så lite redigeringskoder og spesialtegn som mulig. Helst ønskes bidrag levert som vedlegg til E-post, adressert til redaktør eller redaksjonssekretær.

Papirbaserte bidrag må leveres med bred marg og dobbelt linjeavstand. Illustrasjoner og fotografier kan være i svart/hvitt eller farge og bør såvidt mulig leveres i format .tiff eller .jpg De bør ha en oppløsning på minimum 150 dpi ("dots per inches"). Illustrasjoner kan også oversendes redaksjonen for scanning, vennligst angi om de da ønskes i retur. Referanser skrives som angitt i veiledningen til "Tidsskrift for den norske legeforening". Tidsskrift-navn forkortes som angitt i "Index Medicus".

Doktorgradsreferat kan være på 1 til 1/2 side enkel linjeavstand. Følgende opplysninger må følge referatet: 1) Overskrift = doktorgradens tittel, 2) doktorandens navn, aktuelle adresse og institusjonen hvor arbeidet er utført, 3) universitetet hvor disputasen er holdt og eventuelt navn på opponenter.

Abstract skrevet av nordmenn i utenlandske tidsskrifter kan være på 1/3 - 1/2 side, lengre abstracts kun etter avtale. Abstracts skal inneholde: 1) Overskrift = artikkelens tittel, 2) forfattere og tidsskrift som i referansen over, 3) navn / adresse på forfatter som skal ha event. korrespondanse, 4) sammendrag, helst på norsk, skrevet for infeksjonsmedisinere. Forskergrupper kan eventuelt lage en synopsis av sitt arbeide, med nøyaktig referanseliste.

Foredrag holdt ved møter i regi av Norsk Forening for Infeksjonsmedisin samt prisforedrag kan være på én til flere sider etter avtale. Artikkene bør inneholde referanseliste og de beste illustrasjonene.

Meningsytringer, omtale av aktuelle problemer, eller andre korte bidrag av generell faglig interesse mottas gjerne. Redaksjonen forbeholder seg retten til å redigere / forkorte bidrag.

## VEILEDNING FOR ANNONSØRER

Vi er takknemlige for bidrag i form av annonser i *pest-POSTEN*. Bladet blir trykket i et opplag på ca. 350 - 400 og distribuert gratis til alle medlemmer av Norsk forening for infeksjonsmedisin. Annonsepris sort/hvitt: kr. 2.500 pr. 1/1 side. Omslagssider (2. side, nest siste og siste side) kr. 2.500. Fargeannonse kr. 3.500 pr. 1/1 side (ikke omslagsside). Prisene gjelder ferdige annonser. Manusformat A4, positivt trykk på papir eller film. Husk at manuskriptet skal forminskes til G 5-format (16,9 x 23,8 cm). Vi må ta et forbehold om annonseplass i forhold til stoffmengden forøvrig. Redaksjonen har vedtatt å gjennomføre en rulleringsordning ved stor pågang av annonsører.

**bilder**  
**reportasjer**  
**foreningsstoff**  
**SKRIV!**  
**Impactfactorzero**  
**Ferdamine**  
**KultuR**  
**NÅerdeTnoKii**  
**ytringer...**  
**Medlemssider**  
**Forfatterspirer**  
**pesta**  
**KollegialAtgaum++**

.....til oss da vel !